

**DIOGO HOMANN**

**ESTUDO CASO-CONTROLE DA GRELINA ACILADA, SONO E DOR EM  
MULHERES COM FIBROMIALGIA**

Dissertação de Mestrado apresentada  
como pré-requisito para a obtenção do  
título de Mestre em Educação Física,  
Departamento de Educação Física,  
Setor de Ciências Biológicas da  
Universidade Federal do Paraná.



**DIOGO HOMANN**

**ESTUDO CASO-CONTROLE DA GRELINA ACILADA, SONO E DOR EM  
MULHERES COM FIBROMIALGIA**

Dissertação de Mestrado apresentada  
como pré-requisito para a obtenção do  
título de Mestre em Educação Física,  
Departamento de Educação Física,  
Setor de Ciências Biológicas da  
Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Neiva Leite  
Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Mazzili Louzada



Ministério da Educação  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
Setor de Ciências Biológicas  
Departamento de Educação Física




# TERMO DE APROVAÇÃO


DIOGO HOMANN


## “Estudo Caso-Controlle da Grelina Acilada, Sono e Dor em Mulheres com Fibromialgia”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Educação Física – Área de Concentração Exercício e Esporte, Linha de Pesquisa Atividade Física e Saúde, do Departamento de Educação Física do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte Banca Examinadora:

  
Prof. Dra. Neiva Leite  
(Orientadora)

  
Prof. Dr. Fernando Mazzili Louzada  
(Co-Orientador)

  
Professora Dra. Suely Steinschreiber Roizenblatt  
Membro Externo

  
Professor Dr. Luiz Claudio Fernandes  
Membro Interno

Curitiba, 25 de Março de 2011

## RESUMO

A Fibromialgia (FM) é uma condição dolorosa crônica, de etiologia pouco esclarecida, que acomete principalmente as mulheres. Distúrbios do sono e excesso de peso são características evidentes na FM. Alterações neuroendócrinas podem estar relacionadas à manifestação da fibromialgia, porém a relação destas alterações com distúrbios do sono e sintomas dolorosos foi pouco investigada nestes pacientes. O hormônio grelina parece estar associado à promoção do sono e ao efeito antinociceptivo. O objetivo deste estudo foi avaliar relações entre as concentrações plasmáticas de grelina acilada, parâmetros relacionados ao sono e perfil doloroso em mulheres com fibromialgia atendidas pelo Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba/Paraná. Participaram do estudo 17 mulheres com FM com idade entre 20 e 50 anos e 16 mulheres saudáveis pareadas pela idade e índice de massa corporal. Foram avaliados a intensidade dolorosa, o número de pontos dolorosos, parâmetros relacionados ao sono através de actimetria e questionários, variáveis bioquímicas (proteína C reativa ultra-sensível, adiponectina, leptina e grelina acilada) e o nível de atividade física. Realizou-se análise de comparação entre os dois grupos, além da análise de correlações entre as variáveis. Utilizou-se análise de regressão linear múltipla no grupo FM. Os dois grupos foram similares em relação à idade, perfil antropométrico, nível econômico e nível total de atividade física. O grupo de pacientes apresentou comprometimento da qualidade de sono, maior nível de atividade noturna, menor eficiência de sono, maior número de despertares e passaram mais tempo acordados ao longo da noite quando comparados ao grupo controle. Os marcadores inflamatórios (proteína C reativa ultra-sensível e adiponectina) não diferiram entre os dois grupos. As concentrações plasmáticas de leptina foram maiores nas pacientes do que nas controles ( $p < 0,01$ ), porém, não existiram correlações da leptina com qualquer variável no grupo FM. As concentrações plasmáticas de grelina acilada foram menores no grupo de pacientes com fibromialgia comparadas ao grupo controle ( $p = 0,05$ ). Não existiram correlações entre grelina acilada e variáveis de sono, porém este hormônio apresentou correlação inversa com a média de dor ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,01$ ) e com a dor geral ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,01$ ) no grupo FM. Nesse mesmo grupo as concentrações de grelina acilada, isoladamente, foram responsáveis por uma variação de 29% na intensidade média de dor e 35% na dor geral avaliada. O hormônio grelina acilada parece estar associado à intensidade dolorosa e pode fazer parte de um mecanismo complexo que regula a modulação da dor em pacientes com fibromialgia.

**Palavras-chave:** fibromialgia, dor, sono, grelina.

## ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a chronic painful condition of poorly understood etiology that affects mainly women. Sleep disorders and overweight are evident in the FM characteristics. Neuroendocrine changes may be related to the manifestation of fibromyalgia, but the relationship of these changes with sleep disorders and pain symptoms in these patients has been poorly investigated. The hormone ghrelin appears to be associated with sleep promotion and the antinociceptive effect. The aim of this study was to evaluate relationships between plasma concentrations of acylated ghrelin, sleep parameters and pain profile in women with fibromyalgia treated by Clinic of Rheumatology of Hospital de Clinicas, Federal University of Parana, Curitiba/Paraná. The study included 17 women with FM between 20 and 50 years old, and 16 healthy women matched for age and body mass index. We assessed pain intensity, number of tender points, sleep parameters through actigraphy and questionnaires, biochemical variables (high-sensitivity C reactive protein, adiponectin, leptin and acylated ghrelin) and level of physical activity. Analysis was performed to compare the two groups, besides the analysis of correlations between variables. We used multiple linear regression analysis in FM group. The two groups were similar regarding age, anthropometric measures, socioeconomic status, and total level of physical activity. The group of patients had impaired sleep quality, higher levels of nocturnal activity, reduced sleep efficiency, increased number of awakenings and spent more time awake during the night compared to the control group. The inflammatory markers (high-sensitivity C reactive protein and adiponectin) did not differ between groups. The leptin levels were higher in patients than in controls ( $p < 0.01$ ), but there were no correlations of leptin with any variable in the FM group. Plasma concentrations of acylated ghrelin were lower in patients with fibromyalgia compared to the control group ( $p = 0.05$ ). There were no correlations between acylated ghrelin and sleep variables, but this hormone was inversely correlated with average pain ( $r = -0.67$ ,  $p < 0.01$ ) and general pain ( $r = -0.67$ ,  $p < 0.01$ ) in FM group. In this same group the concentrations of acylated ghrelin, alone, were responsible for a range of 29% in average pain intensity and 35% in general pain assessed. The hormone acylated ghrelin seems to be associated with pain intensity and may be part of a complex mechanism that regulates the modulation of pain in fibromyalgia patients.

**Key-words:** fibromyalgia, pain, sleep, ghrelin.

Dedico este trabalho,

A todos que sempre estiveram ao meu lado e confiaram em mim;

À minha família pela paciência, confiança e apoio depositados em mim.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, e aos meus pais, irmãos e avós por acreditarem na minha trajetória acadêmica e compartilharem cada momento ao longo deste processo.

À minha orientadora Profa. Dra. Neiva Leite que sem dúvida influenciou na escolha da minha carreira acadêmico-profissional. Muito Obrigado pelos momentos de sabedoria, compreensão e incentivo antes e durante todo este longo processo.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Fernando Mazzilli Louzada, exemplo de um excelente profissional, que acreditou neste trabalho e trouxe sugestões valiosas para o desenvolvimento do mesmo.

Aos professores Luiz Cláudio Fernandes, Suely Steinschreiber Roizenblatt e Amélia Pasqual Marques pelas críticas construtivas e sugestões positivas para melhorias do trabalho realizado.

Aos meus amigos de mestrado e pesquisadores: Ana Osiecki, Daniela Gallon, Jean Fuzzetti, Luciana Timossi, Ana Kapp, Larissa Rosa, Priscila Bertoldo, Deise Moser, Leilane Lazarotto, Gerusa Milano, Cris Breda, Fabrício Cieslak, Aline Stainsack, Marcelo Moschetta, Cynthia Almeida, André Smolarek, Karina Santos, Paula Borges, Renata Wassmansdorf, Profa. Joice Stefanello, Prof. Paulo Bento, Dr. Eduardo Paiva.

Aos meus colegas do laboratório de Cronobiologia Humana da UFPR: Tâmile, Taísa, André, Bruno, Eduardo, Érico, Felipe, Manoel, Liz, Michele, pela receptividade, amizade e dúvidas resolvidas.

Aos meus amigos do “Homeostasia”: Bruno Baggio, Bruno Santos, Danilo, Diego, Jean, Jones, Felipe, Renan, Valter e Rodolfo.

Aos participantes do estudo que entenderam a dimensão da pesquisa e colaboraram em todas as etapas.



Ao Prof. Álvaro Reischak de Oliveira e principalmente ao Prof. André Luiz Lopes (ESEF/UFRGS) pela paciência e ajuda nas análises realizadas.

Ao Dr. Bruno Geloneze e principalmente ao Prof. Antônio Calixto (LIMED/UNICAMP) pela ajuda e orientação nas análises realizadas.

À Aline, Prof. Railsson e Profa. Almeriane do Departamento de Farmácia da UFPR pela disponibilidade de espaço e ajuda nas análises realizadas.

À Profa. Lupe Ale e a Gisele Milano do Departamento de Genética da UFPR pela disponibilidade de espaço e pela ajuda nas análises realizadas.

Ao Prof. Daniel Dias, secretário do Programa de Pós-Graduação pela paciência, compreensão e orientação dada em cada fase deste processo.

Um agradecimento ESPECIAL à Suelen Meira Goes que me “colocou” nesta área de estudo e sempre com muito entusiasmo me incentivou e acreditou nos trabalhos desenvolvidos.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudo e a Fundação Araucária pelo incentivo financeiro para realização do estudo.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para realização desse estudo.

A todos, meu profundo respeito e gratidão.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - PONTOS DOLOROSOS OU <i>TENDER POINTS</i> .....	28
FIGURA 2 - IDENTIFICAÇÃO DAS DUAS FORMAS DA GRELINA CONHECIDAS: NÃO ACILADA E ACILADA .....	42
FIGURA 3 - DESENHO ESQUEMÁTICO DAS AVALIAÇÕES REALIZADAS .....	54
GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS DOIS GRUPOS DE ACORDO COM A CONCENTRAÇÃO DA GLICEMIA .....	72
GRÁFICO 2 - CORRELAÇÃO ENTRE GRELINA ACILADA E DOR MÉDIA (A) E ENTRE GRELINA ACILADA E DOR GERAL (B) .....	73
GRÁFICO 3 - CORRELAÇÃO ENTRE A INTENSIDADE DE DOR GERAL E O TEMPO ACORDADO NO GRUPO DE PACIENTES .....	74

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO ADOTADOS NO ESTUDO .....	52
QUADRO 2 - MODELOS DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA NO GRUPO DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA .....	76

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1.- ESCALAS REFERENTES AOS NOVOS CRITÉRIOS PROPOSTOS PARA DIAGNÓSTICO DE FIBROMIALGIA .....	56
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E ANTROPOMÉTRICAS DA AMOSTRA .....	68
TABELA 3 - MEDICAMENTOS INGERIDOS .....	69
TABELA 4 - COMPARAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA ENTRE PACIENTES E CONTROLES .....	69
TABELA 5. - PERFIL DOLOROSO, SONOLÊNCIA DIURNA, CRONOTIPO E QUALIDADE DO SONO DAS PARTICIPANTES.....	70
TABELA 6 - PERFIL METABÓLICO DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS .....	71
TABELA 7 - PARÂMETROS RELACIONADOS AO SONO DAS AVALIADAS OBTIDOS ATRAVÉS DE ACTIMETRIA .....	72
TABELA 8 - CORRELAÇÃO DA VARIÁVEL GRELINA ACILADA COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	114
TABELA 9 - CORRELAÇÃO DA VARIÁVEL <i>TENDER POINTS</i> COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	115
TABELA 10 - CORRELAÇÕES DAS VARIÁVEIS DOR MÉDA E DOR GERAL COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	116
TABELA 11 - CORRELAÇÕES DAS VARIÁVEIS EPWORTH E PITTSBURGH COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	117

## LISTA DE SIGLAS

<b>ACR</b>	Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology)
<b>CC</b>	Circunferência da Cintura
<b>CRH</b>	<i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>FM</b>	Fibromialgia
<b>GH</b>	Hormônio do Crescimento ( <i>Growth Hormone</i> )
<b>GHRH</b>	Hormônio liberador do hormônio de crescimento ( <i>Growth Hormone-Releasing Hormone</i> )
<b>GHS-R 1a</b>	Receptor tipo 1a do secretogogo do hormônio de crescimento
<b>HDL-c</b>	<i>High Density Lipoproteins</i>
<b>HPA</b>	hipotalâmico-pituitário-adrenal
<b>HPS</b>	hipotalâmico-pituitário-somatotrófico
<b>IGF1</b>	Fator de crescimento semelhante à insulina
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>LDL-c</b>	<i>Low Density Lipoproteins</i>
<b>NAF</b>	Nível de Atividade Física
<b>NPY</b>	Neuropeptídeo Y
<b>NREM</b>	Movimento não rápido dos olhos ( <i>Non-Rapid Eye Moviment</i> )

<b>PAD</b>	Pressão Arterial Diastólica
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistólica
<b>PCR-us</b>	Proteína C Reativa (ultra-sensível)
<b>POMC</b>	Proopiomelanocortina (neuropeptídeo anorexigênico)
<b>REM</b>	Movimento rápido dos olhos ( <i>-Rapid Eye Movement</i> )
<b>TP</b>	<i>Tender Points</i>
<b>TSH</b>	Hormônio Estimulador da Tireóide
<b>VLDL-c</b>	<i>Very Low Density Lipoproteins</i>

## SUMÁRIO

<b>1.0 INTRODUÇÃO</b>	18
1.1 OBJETIVOS	21
1.1.1 Objetivo geral	21
1.1.2 Objetivos específicos	21
1.2 HIPÓTESES	22
<b>2.0 REVISÃO DE LITERATURA</b>	23
2.1 FIBROMIALGIA	23
2.1.1 Etiologia e fisiopatologia	23
2.1.2 Diagnóstico	26
2.1.2.1 Manifestação clínica	26
2.1.2.2 Exame Físico	27
2.1.2.3 Proposta de novos critérios para o diagnóstico da fibromialgia	29
2.1.3 Prevalência	29
2.2 SONO	30
2.2.1 Dor, fibromialgia e sono	33
2.2.2 Sono e obesidade	36
2.3 OBESIDADE	38
2.3.1 Dor, fibromialgia e obesidade	39
2.4 GRELINA	41
2.4.1 Controle do peso corporal e grelina	42
2.4.2 Sono e grelina	44
2.4.3 Dor, fibromialgia e grelina	48
<b>3.0 MÉTODOS</b>	51
3.1 DESENHO DO ESTUDO	51
3.2 PARTICIPANTES	51
3.2.1 Amostra	51

3.2.2 Critérios de inclusão.....	52
3.2.3 Critérios de exclusão.....	52
3.3 PROCEDIMENTOS.....	52
3.3.1 Avaliação clínica e dos novos critérios diagnósticos.....	54
3.3.2 Avaliação do nível socioeconômico.....	56
3.3.3 Avaliação antropométrica e da pressão arterial.....	57
3.3.4 Avaliação dos sintomas dolorosos .....	58
3.3.5 Avaliação dos parâmetros relacionados ao sono .....	59
3.3.5.1 Actimetria .....	59
3.3.5.2 Índice de qualidade de sono de Pittsburgh.....	60
3.3.5.3 Escala de sonolência de Epworth .....	61
3.3.5.4 Questionário de identificação de matutividade e vespertinidade .....	62
3.3.6 Avaliação do nível de atividade física.....	62
3.3.7 Avaliação do perfil metabólico .....	63
3.3.7.1 Mensuração do perfil lipídico .....	64
3.3.7.2 Determinação da glicose, insulina e TSH .....	64
3.3.7.3 Determinação da proteína C reativa e adiponectina .....	65
3.3.7.4 Determinação da leptina e da grelina acilada .....	65
3.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO .....	66
<b>4.0 RESULTADOS .....</b>	<b>68</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA.....	68
4.2 RELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	73
4.2.1 Correlações .....	73
4.2.2 Regressões lineares múltiplas .....	75
<b>5.0 DISCUSSÃO .....</b>	<b>77</b>
5.1 PERFIL DOLOROSO .....	77
5.2 PARÂMETROS RELACIONADOS AO SONO.....	78
5.3 PARÂMETROS METABÓLICOS .....	84



5.4 RELAÇÕES ENTRE GRELINA ACILADA, SONO E DOR .....	87
<b>6.0 CONCLUSÕES .....</b>	<b>93</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>94</b>
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	112
APÊNDICE B - TABELA 8 - CORRELAÇÃO DA VARIÁVEL GRELINA ACILADA COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	114
APÊNDICE C - TABELA 9 - CORRELAÇÃO DA VARIÁVEL <i>TENDER POINTS</i> COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	115
APÊNDICE D - TABELA 10 - CORRELAÇÕES DAS VARIÁVEIS DOR MÉDIA E DOR GERAL COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	116
APÊNDICE E - TABELA 11 - CORRELAÇÕES DAS VARIÁVEIS EPWORTH E PITTSBURGH COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	117
ANEXO I - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	119
ANEXO II - ESCALAS ADAPTADAS DOS NOVOS CRITÉRIOS PROPOSTOS PARA O DIAGNÓSTICO DE FIBROMIALGIA .....	120
ANEXO III - DIÁRIO DOS MEDICAMENTOS INGERIDOS.....	122
ANEXO IV - CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS .....	123
ANEXO V - AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DOLOROSA RETROSPECTIVA SEMANAL.....	124
ANEXO VI - MODELO DO ACTIMETRO UTILIZADO .....	125
ANEXO VII - DIÁRIO DO SONO .....	126
ANEXO VIII - ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH.....	127
ANEXO IX - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH.....	128
ANEXO X - QUESTIONÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS MATUTINOS E VESPERTINOS .....	129
ANEXO XI - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA .....	132
ANEXO XII - VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS LIPÍDIOS.....	136
ANEXO XIII - RELATÓRIO INDIVIDUAL ENTREGUE A CADA PARTICIPANTE DO ESTUDO.....	137
ANEXO XIV - CARTA DE SUBMISSÃO / ACEITE DO ARTIGO CIENTÍFICO .....	144

## 1.0 INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma condição dolorosa crônica, de etiologia pouco esclarecida, caracterizada pela ausência de processo inflamatório. Segundo o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) o seu diagnóstico se baseia em dois critérios principais: (1) dor muscular difusa e crônica abaixo e acima da linha da cintura, bilateralmente, envolvendo as extremidades e o esqueleto axial; (2) hipersensibilidade dolorosa em pelo menos 11, dos 18 pontos específicos pré-determinados, também conhecidos como *tender points* (TP), quando submetidos à dígitopressão (WOLFE *et al.*, 1990).

Em alguns países desenvolvidos, a prevalência da FM na população geral varia entre 1% e 4% (WOLFE 1997) e no Brasil não é diferente, com valores encontrados de 2,5% a 4,4% (SENNA *et al.*, 2004; ASSUMPÇÃO *et al.*, 2009). Essa condição afeta com maior frequência indivíduos do sexo feminino (WOLFE *et al.*, 1995), na faixa etária da meia-idade (SENNA *et al.*, 2004).

Entre as muitas características dos pacientes com FM, os distúrbios relacionados ao sono e a dor são os mais comuns de todos os sintomas (MOLDOFSKY, 2008a). Outra característica observada é que cerca de 70%-73% dos pacientes apresentam excesso de peso, sendo 40%-43% obesidade (BENNETT *et al.*, 2007; NEUMAN *et al.*, 2008). A obesidade é uma condição clínica que pode agravar os sintomas verificados na FM (YUNUS *et al.*, 2002) e precisa ser considerada como situação significativa de comorbidade relacionada a esta síndrome (OKIFUJI *et al.*, 2009).

As características de dor, problemas relacionados ao sono e excesso de peso não se restringem apenas à FM. Observa-se atualmente grande interesse por parte dos pesquisadores para compreender a relação entre estas características. Tanto o excesso de peso quanto a dor são problemas expressivos de aumento de prevalência na nossa sociedade (JANKE *et al.*, 2007). Além disso, observa-se nas últimas décadas que ao mesmo tempo em que há aumento da prevalência da obesidade, há também encurtamento do tempo de duração do sono associado às

complicações que o mesmo acarreta (KNUTSON *et al.*, 2007; KNUTSON e VAN CAUTER, 2008). Verifica-se também estreita relação entre queixas dolorosas e distúrbios do sono (MOLDOFSKY, 2001).

O excesso de peso é uma condição que tem se tornado nos últimos anos grande problema de saúde pública e que está associado a uma série de comorbidades (GUH *et al.*, 2009). Entre os muitos fatores que contribuem para o desenvolvimento e manutenção da obesidade destacam-se os distúrbios endócrinos e metabólicos (PERELLO e SPINEDI, 2004). De fato, indivíduos obesos exibem anormalidades na regulação das funções neuroendócrinas (BJORNTORP, 1995).

Nos últimos anos há um crescente aumento no número de estudos voltados à avaliação neuroendócrina em pacientes com FM. Os resultados encontrados evidenciaram anormalidades na regulação das funções neuroendócrinas e sugerem que as mesmas podem ter participação na fisiopatologia desta síndrome (ADLER *et al.*, 2002; DI FRANCO *et al.*, 2010; GEENEN e BIJLSMA, 2010).

Mesmo que existam muitas teorias que tentem explicar o desencadeamento da FM, Yunus (1994) há quase duas décadas já destacava que é difícil identificar uma única causa para a sua fisiopatologia, pois parece existir uma seqüência de aspectos inter-relacionados envolvendo fatores periféricos, centrais e relações entre múltiplos fatores. Fatores genéticos, e relacionados à sensibilização do sistema nervoso central (SNC) e às perturbações neuroendócrinas parecem ter grande participação na fisiopatologia desta síndrome (STISI *et al.*, 2008). Estas perturbações neuroendócrinas parecem fazer parte de um ciclo vicioso que ainda engloba a sensibilização do SNC, amplificações do sistema nervoso autônomo e a manutenção dos sintomas e da dor crônica observados nestes pacientes (STISI *et al.*, 2008).

Alguns marcadores biológicos como a leptina (ZHANG *et al.*, 1994) e a grelina (KOJIMA *et al.*, 1999) estão relacionados, principalmente, a um complexo mecanismo envolvido no equilíbrio energético, mas também desempenham diferentes funções em estados fisiológicos e patológicos distintos (KOJIMA *et al.*, 1999; COWLEY *et al.*, 2003; VIERHAPPER *et al.*, 2003, KORBONITS *et al.*, 2004).

Mais especificamente a grelina, além de ser responsável pela estimulação do apetite (VAN DER LELY *et al.*, 2004) evidências recentes demonstram que a mesma pode ter participação nos mecanismos relacionados à regulação do sono (WEIKEL *et al.*, 2003, SCHUSSLER *et al.*, 2006) e ao controle da dor (GUNELI *et al.*, 2010). Distúrbios do sono e sensibilização à dor estão entre os principais sintomas verificados em pacientes com FM.

Uma hipótese recente a respeito da grelina é que a mesma pode ter uma importante participação na modulação dos mecanismos vinculados à dor. Verifica-se que alterações endócrinas causadas pela obesidade podem ser responsáveis pelo aumento ou diminuição no limiar de dor. Os hormônios endócrinos relacionados à obesidade podem regular a nocicepção em nível do sistema nervoso central e a grelina pode desempenhar uma função na relação entre dor e obesidade ou em outros mecanismos referentes à regulação da dor (GUNELI *et al.*, 2010). Desta forma, acredita-se que a diminuição da suscetibilidade à dor em indivíduos magros pode ser induzida pelo aumento das concentrações da grelina endógena, ou o aumento da suscetibilidade à dor em indivíduos obesos pode ser induzida pela diminuição das concentrações da grelina endógena (GUNELI *et al.*, 2010).

A fibromialgia é uma condição dolorosa alvo de muitos estudos que procuram entender como a sua manifestação ocorre. As alterações das concentrações de grelina associadas ou não aos distúrbios de sono e a dor possibilitam mais investigações nesta área.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo geral

Investigar relações entre a concentração plasmática do hormônio grelina acilada com parâmetros relacionados ao sono e ao perfil doloroso em mulheres com fibromialgia.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Verificar e comparar o número de áreas sensíveis à dor e a intensidade dolorosa em mulheres com e sem fibromialgia.
- Mensurar alguns parâmetros relacionados ao sono, objetiva e subjetivamente, em mulheres com fibromialgia e compará-los com mulheres sem fibromialgia.
- Mensurar o perfil metabólico e endócrino, incluindo a concentração plasmática de proteína C reativa ultra-sensível, adiponectina, leptina e grelina acilada, em mulheres com e sem fibromialgia.
- Avaliar as relações entre grelina acilada, intensidade dolorosa e parâmetros relacionados ao sono em mulheres com fibromialgia.

## 1.2 HIPÓTESES

H1 – Pacientes com fibromialgia apresentam maior atividade noturna, maior tempo acordado ao longo da noite, maior número de despertares noturnos e menor eficiência de sono.

H2 – Pacientes com fibromialgia apresentam tempo reduzido de sono ao longo da noite.

H3 – Pacientes com fibromialgia apresentam comprometimento da qualidade de sono durante a noite e maior sonolência diurna ao longo do dia.

H4 – Pacientes com fibromialgia apresentam menores concentrações plasmáticas de grelina acilada.

H5 – No grupo de pacientes com fibromialgia, existe relação entre grelina acilada e variáveis relacionadas ao sono.

H6 – No grupo de pacientes com fibromialgia, existe relação entre grelina acilada e intensidade de dor.

## 2.0 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 FIBROMIALGIA

A fibromialgia não possui causa definida, entretanto diferentes fatores, isolados ou combinados, podem favorecer a sua manifestação. Os sintomas de dor crônica, fadiga, sono não-restaurador e depressão podem ocasionar alterações de humor e redução do nível de atividade física habitual, o que tende agravar a condição da dor e levar, em casos extremos, à incapacidade funcional (BERNARD *et al.*, 2000).

Apesar das manifestações clínicas serem relatadas há muitas décadas o termo fibromialgia é relativamente novo. Foi Philip Hench, em 1976, que propôs o termo atual. Na seqüência, outros pesquisadores propuseram critérios para auxiliar o diagnóstico diferenciado da fibromialgia de outras condições dolorosas no sistema músculo-esquelético e partir disso começou haver alguma concordância quanto à terminologia associada a esta síndrome (YUNUS *et al.*, 1981; YUNUS, 1988).

Outras denominações foram utilizadas na literatura médica para definir indivíduos com dor músculo-esquelética difusa. Inicialmente foi utilizada a palavra fibrosite, em que estava implícito que haveria um processo inflamatório nos tecidos conectivos. Como vários estudos mostraram que não há sinais de inflamação nos tecidos dos indivíduos acometidos, esse termo foi abandonado (CLAUW, 2001). Foi em 1981, que Yunus *et al.* reconhecem o termo fibromialgia e a passam considerar como uma entidade clínica.

#### 2.1.1 Etiologia e fisiopatologia

A etiologia da fibromialgia permanece desconhecida (IANNUCELLI *et al.*, 2010). Algumas áreas do sistema nervoso que podem representar algum papel na patogênese desta síndrome incluem áreas relacionadas a alterações na sensibilidade

dolorosa, alterações autonômicas e do sistema neuroendócrino (DA COSTA *et al.*, 2005).

A FM pode ocorrer em indivíduos predispostos geneticamente quando colocados em contato com alguns fenômenos, que isolados ou combinados, como trauma físico, estresse emocional, infecções, distúrbios endócrinos e alterações imunológicas poderiam desencadear os sintomas característicos desta síndrome (KOOPMAN *et al.*, 1997; BERNARD *et al.*, 2000; CLAUW, 2001).

Segundo Konrad (2005), atualmente podem ser levantadas três hipóteses para a explicação da fisiopatologia desta síndrome, que envolvem os sistemas músculo-esquelético, neuroendócrino e sistema nervoso central.

A insuficiência de oxigenação de músculos e tecido conjuntivo causaria redução na concentração de fosfato de alta energia no tecido muscular, levando possivelmente à fadiga frente a esforços físicos devido à hipóxia presente nas fibras musculares acarretando espasmos e dor (BATES e HANSON, 1998; PEREA, 2003)

A dor músculo-esquelética, rigidez, fadiga e outros sintomas verificados na fibromialgia podem ser decorrentes de microtrauma muscular, e assim fazer parte de um ciclo vicioso no qual a inatividade muscular acarreta descondição e deixa o músculo mais suscetível a microtraumas que por sua vez resultam em dor, reduzindo assim, a execução das atividades (MALYAK, 2001).

Outro fator desencadeante da síndrome seria o funcionamento anormal do sistema imunológico, em que uma infecção pode ser um dos muitos eventos que promoveriam mal adaptação do sistema imunológico, o que supostamente levaria ao desenvolvimento da fibromialgia (KOOPMAN, 1997).

Também se tem observado que a relação de fatores exógenos e endógenos em indivíduos predispostos geneticamente, poderia levar a alteração da função do sistema nervoso central e da produção de neurotransmissores responsáveis pela sensibilidade dolorosa anormal nesses pacientes (RUSSEL, 1998; BRADLEY *et al.*, 2002).

Deficiência de neurotransmissores inibitórios ou hiperatividade de neurotransmissores excitatórios, destacando-se respectivamente a serotonina e a



substancia P como substratos principais, podem estar presentes no mecanismo de nocicepção, gerando dessa forma uma amplificação da dor (RUSSEL *et al.*, 1994).

A serotonina tem papel na modulação da dor, agindo como neurotransmissor inibitório da liberação da substancia P pelos neurônios aferentes, proveniente de estímulo nociceptivo periférico. Alguns estudos demonstraram concentrações reduzidas de serotonina e de seu precursor triptofano no soro sangüíneo de pacientes fibromiálgicos quando comparados com grupo controle (RUSSEL, 1998; BATES e HANSON, 1998). Também observa-se que a substância P, localizada no fluido cérebro-espinhal, pode ser encontrada em concentrações três vezes maiores que o normal em pacientes com fibromialgia quando comparados a indivíduos controles (BATES e HANSON, 1998).

A serotonina inibe a secreção da substancia P na medula, fazendo o papel antinociceptivo. Assim, a liberação da substância P é influenciada pelas concentrações da serotonina tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico. Se as concentrações de serotonina estiverem reduzidas e as da substância P estiverem alteradas, a transmissão dos estímulos dolorosos será amplificada. Isto sugere que a transmissão destes estímulos dolorosos para o sistema nervoso central possa ser percebida como dor intensa. Esses conceitos dão suporte para um mecanismo neurohumoral para a patogênese da fibromialgia (RUSSEL, 1996).

O que merece mais atenção para a compreensão desta síndrome é associação entre aspectos familiares, sociais, emocionais, a uma maior resposta a estímulos dolorosos e baixo nível de aptidão física. Assim, com descobertas mais específicas é possível adequar o melhor tratamento para o controle dos sintomas (KONRAD, 2005).

## 2.1.2 Diagnóstico

### 2.1.2.1 Manifestação Clínica

Como a etiopatogenia da FM não está totalmente esclarecida e talvez seja de natureza multifatorial, não possuindo exames complementares consistentes que auxiliem o seu diagnóstico, o exame físico e a anamnese de qualidade tornam-se as únicas e reconhecidas fontes de dados para o seu diagnóstico (DA COSTA *et al.*, 2005).

O quadro clínico desta síndrome costuma ser polimorfo o que exige anamnese cuidadosa e exame físico detalhado. O sintoma presente na maioria das pacientes é a dor difusa e crônica, envolvendo o esqueleto axial e periférico. Há grande dificuldade por parte dos pacientes para localizar a dor e especificar se a origem é muscular, óssea ou articular. Além disso, o caráter das dores é bastante variável (RUSSEL, 1992).

Os principais sintomas que acompanham o quadro doloroso são o sono não-reparador e a fadiga, presentes na grande maioria dos pacientes. Diversos tipos de distúrbios do sono têm sido relatados, que acabam resultando em ausência de restauração de energia e conseqüente cansaço, aparecendo logo pela manhã. A fadiga pode ser bastante significativa, com sensação de exaustão fácil e dificuldade para realização de tarefas laborais ou domésticas (LESSARD *et al.*, 1992). No estudo de Helfenstein e Feldman (2002) encontrou-se uma proporção de 96% para os distúrbios do sono e 94% para a fadiga. Observa-se que aproximadamente 75% das pacientes apresentam sono não-reparador com maiores proporções de sintomas depressivos e ansiedade, o que evidencia que a qualidade do sono prejudicada está associada a sintomas psíquicos (GOÉS *et al.* 2009).

Além dessas manifestações músculo-esqueléticas, existe a queixa de sintomas não relacionados ao aparelho locomotor. Entre essas queixas destacam-se a cefaléia, a tontura, o zumbido, a dor torácica atípica, a palpitação, a dor abdominal, a constipação, a diarreia, a dispepsia, a tensão pré-menstrual, a urgência miccional,

a dificuldade de concentração e a falta de memória (YUNUS *et al.*, 1988). A maioria destas manifestações está presente em pelo menos 70% dos indivíduos que apresentam fibromialgia (HELFENSTEIN e FELDMAN, 2002).

Há evidências que a maioria dos casos de FM está associada com dificuldades na produção tireoidiana (LOWE *et al.*, 1997a) ou como o organismo utiliza este hormônio (LOWE *et al.*, 1997b). Autores têm relatado, ainda, as duas disfunções ao mesmo tempo, o que aumenta a chance do aparecimento de hipotireoidismo em pacientes com FM (GARRISON e BREEDING, 2003). Um estudo realizado em Curitiba verificou que 17,5% dos indivíduos com FM também apresentaram hipotireoidismo, uma prevalência ligeiramente maior do que os 10% encontrados na população em geral (GOÉS *et al.*, 2008).

#### 2.1.2.2 Exame Físico

O diagnóstico adotado pelo ACR em 1990 é clínico e baseia-se em alguns critérios. Deve existir hipersensibilidade dolorosa em pelo menos 11 de 18 pontos anatomicamente pré-estabelecidos, os *tender points*, em resposta a dígito-pressão aplicando-se uma intensidade de força equivalente a aproximadamente 4 kgf/cm<sup>2</sup>, isto associado à presença de dores músculo-esqueléticas difusa e crônica. Para ser considerada crônica e difusa a dor deve estender-se acima e abaixo da linha da cintura, bilateralmente, além de durar mais de três meses (WOLFE *et al.*, 1990).

A localização dos *tender points* pode ser obtida por meio de um aparelho de pressão de superfície do tipo algômetro ou dolorímetro, mas um examinador experiente pode dispensar o uso destes aparelhos e realizar a compressão manual usando o polegar com força aplicada no local da dor (WOLFE, 1997). Os pontos anatômicos para diagnóstico da FM estão ilustrados na figura 1.

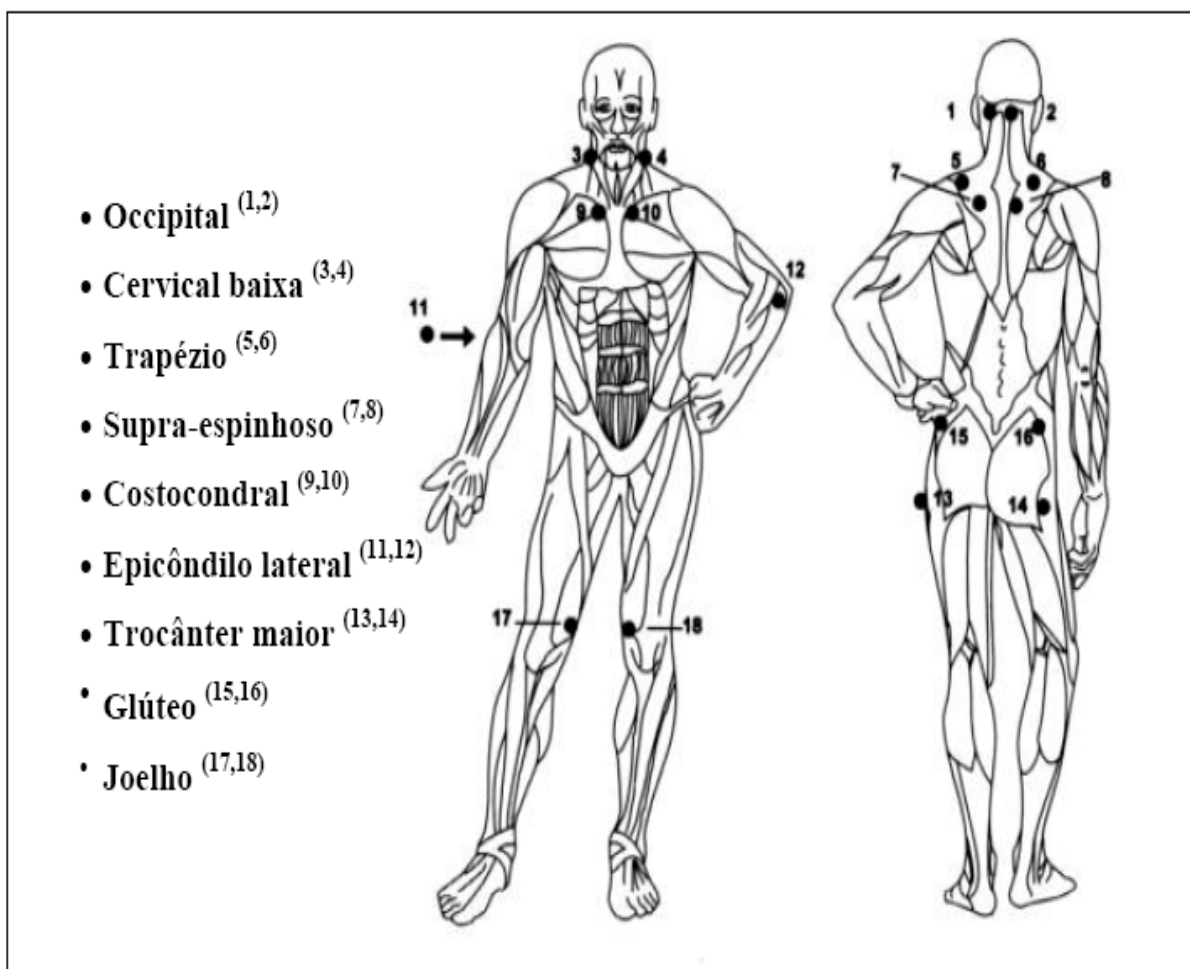


FIGURA 1 - Pontos dolorosos ou *Tender Points*  
 FONTE: *National Fibromyalgia Partnership* (2001)

A complexidade e a subjetividade da dor dificultam sua avaliação precisa e justifica a utilização de técnicas como questionário verbal, escala de categoria numérica, escala analógica visual, índices não-verbais (MARTINEZ *et al.*, 2002), dolorimetria medida pelo algômetro e ainda a avaliação medida na escala do *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (MARQUES, 2004).

### 2.1.2.3 Proposta de novos critérios para o diagnóstico da fibromialgia

No ano de 2010, após 20 anos da proposta inicial para o diagnóstico de pacientes com FM, foram propostos outros critérios, mais simplificados, e de fácil aplicação durante uma consulta médica. Wolfe *et al.*, (2010), preocupados com o fato de que muitos médicos não realizavam o exame físico ou o realizavam inadequadamente sugeriram a utilização de duas escalas para verificar se o paciente apresenta ou não fibromialgia. A primeira escala gera um índice da dor generalizada e a segunda verifica a gravidade dos sintomas apresentados pelos pacientes na última semana.

Devido ao fato desta nova proposta dispensar o exame físico (avaliação dos *tender points*), a mesma recebeu muitas críticas (VANDERSCHUEREN *et al.*, 2010; THOMPSON, 2010; STAUD *et al.*, 2010) e deve ser usada com cautela.

### 2.1.3 Prevalência

Inicialmente os estudos realizados para investigar a prevalência de fibromialgia na população não utilizavam forma padronizada de diagnóstico e, assim, os achados variavam muito. O primeiro estudo epidemiológico que utilizou os critérios adotados pelo ACR em 1990 foi o de Wolfe *et al.* (1995) que investigaram a população geral acima de 18 anos e constataram valores de 3,4% para mulheres e 0,5% para homens com uma prevalência para ambos os gêneros estimada em 2%. Foi verificado que conforme a idade avança, a prevalência aumenta.

É comum como causa de dor músculo-esquelética crônica, sendo responsável por aproximadamente 15% das consultas em ambulatórios de reumatologia e 5 a 10% nos ambulatórios de clínica geral. A proporção de mulheres para homens é de aproximadamente 6 a 10:1. A maior prevalência encontra-se entre 30 e 50 anos e pode ocorrer também na infância e na terceira idade. Pode-se encontrar associada a 25% com a artrite reumatóide, 30% dos lúpus eritematosos

sistêmicos e 50% da síndrome de Sjögren. O reconhecimento desta concomitância é útil, pois permitirá uma orientação terapêutica mais adequada (PROVENZA *et al.*, 2004)

Em um estudo de revisão de literatura, em que foram selecionados artigos do período compreendido entre os anos de 1990-2005, Cavalcante *et al.* (2006) encontraram em diferentes estudos prevalência de fibromialgia na população com valores entre 0,66% e 4,4%, sendo mais prevalente em mulheres do que em homens, especialmente na faixa etária entre 35 e 60 anos. Os mesmos autores também verificaram que estudos envolvendo crianças e adolescentes além de grupos com algum tipo de doença crônica são escassos e pouco conclusivos e a prevalência de dor crônica difusa na população em geral é pouco documentada, com valores entre 11% e 13%.

Em alguns países industrializados, a prevalência de fibromialgia na população geral varia entre 1% e 4% indicando ser o segundo distúrbio reumatológico mais comum, superado apenas pela osteoartrite (WOLFE, 1997)

Nos países em desenvolvimento são poucos os estudos investigando a prevalência de dores crônica e fibromialgia (MARQUES, 2004), e particularmente no Brasil, existem apenas 2 estudos que se propuseram a essa finalidade, um em Montes Claros encontrou uma prevalência de 2,5% (SENNA *et al.*, 2004) e outro em Embu que encontrou prevalência de 4,4% (ASSUMPÇÃO *et al.*, 2009), sendo assim similares os resultados encontrados no Brasil.

## 2.2 SONO

Sono é um estado funcional que engloba uma combinação de processos fisiológicos e comportamentais. Ele tem algumas manifestações características, tal como padrão cíclico, imobilidade relativa e aumento no limiar de resposta à estímulos externos (SANTOS *et al.*, 2007). Ele caracteriza-se por ser um estado rapidamente reversível de diminuição da responsividade, atividade motora e metabolismo (SIEGEL, 2009).

Alternando-se ritmicamente com o estado de vigília, o sono se desenrola em diversas fases consecutivas que se repetem ciclicamente (TIMO-IARIA, 1983). Alguns dos principais pesquisadores que observaram que o sono não era simplesmente composto por único período foram Aserink e Kleitman (1953) que relataram a existência de um estado caracterizado por momentos de rápida movimentação ocular. Posteriormente, Rechtschaffen e Kales (1968) propuseram regras para o estagiamento do sono o qual, na época, era basicamente dividido em seis estágios, de 1 a 4 (sono NREM - *Non-Rapid Eye Movement*), estágio REM (*Rapid Eye Movement* – em que existe evidente movimentação acelerada dos olhos) e o estágio em que o indivíduo era considerado acordado.

O sono NREM, também conhecido como sono sincronizado, destaca-se por apresentar ondas de baixa frequência e alta voltagem. Em sua primeira fase, observa-se sonolência em que o ritmo alfa diminui e a atenção cai brusca e intensamente. Estímulos sensoriais de pequena intensidade são suficientes para reverter o eletroencefalograma (EEG) para o ritmo alfa novamente e proporcionar aumento da atenção. A fase II destaca-se pelo desaparecimento do ritmo alfa e com o estímulo dos fusos do sono que são produzidos pelas estruturas talâmicas. Estas estruturas quando estimuladas dentro da faixa de frequência dos fusos desencadearão o sono, no entanto, se a excitação elétrica atingir uma frequência alta os fusos serão suprimidos o que acarretará um processo de alerta. A fase III segue-se com os fusos de sono acompanhados de frequência abaixo de 4Hz (ondas delta) e a fase IV com o desaparecimento dos potenciais fusos restando apenas as ondas delta (TIMO-IARIA, 1983).

Na sequência aparece o sono REM, também conhecido como dessincronizado, onde o EEG dessincroniza e as ondas delta passam para ondas teta, de frequência e voltagem baixa, assemelhando a o estado de alerta, também por isso chamado de “sono paradoxal”. Ocorre neste estágio um súbito aumento do limiar para estímulos alertantes, tornando o sistema nervoso relativamente isolado do meio ambiente, porém não totalmente. É nesta fase que predomina a atividade onírica, ou seja, os sonhos (TIMO-IARIA, 1983).

Ao começar a dormir, um indivíduo passa lentamente através das fases 1 a 4 do sono NREM, e então rapidamente entra em sono REM. Seguindo o sono REM o

indivíduo retorna aos estágios 1 a 4 do sono NREM. Este padrão cíclico do sono NREM e REM dura aproximadamente 70-90 minutos, e em média por noite são experimentados 5 destes ciclos de sono NREM-REM. Ao menos se interrompidos por um alarme de relógio, usualmente o indivíduo acorda naturalmente no sono REM (ACHERMANN *et al.*, 1997; KRYEGER *et al.*, 2000).

Recentemente, uma força tarefa foi realizada com o objetivo de revisar e propor novas regras relacionadas à terminologia usada durante a transição do processo vigília-sono (SILBER *et al.*, 2007). O início deste processo seria o estágio de vigília, seguido pelo estágio NREM e pelo estágio REM. Diferentemente das regras que vigoravam até o momento, esta nova proposta subdivide o estágio NREM em três, considerando que os antigos estágios 3 e 4 passam a ser um só, pois não existem evidências plausíveis justificáveis para esta subdivisão do sono de ondas lentas em dois estágios. Outro ponto importante destacado, é que o sono de ondas lentas pode ser considerado um estágio independente deste processo e diferenças fisiológicas em relação aos demais estágios garante esta distinção (SILBER *et al.*, 2007).

Em média, o indivíduo ocupa 30% da vida dormindo. O sistema imunológico, desempenho cognitivo e saúde mental são todos afetados pelo sono e também pelos ritmos circadianos. A interrupção do processo sono-vigília resulta em amplo alcance de patologias interconectadas, incluindo dificuldades de alerta e de memória, tempo de reação física e mental comprometidos, motivação reduzida, depressão, insônia, anormalidades metabólicas, obesidade, comprometimentos imunes e ainda grande risco para o desenvolvimento de câncer (FOSTER e WULFF, 2005).

O sono é um processo complexo que envolve a interação de vários mediadores químicos em sua regulação. Vários hormônios (particularmente neuropeptídeos e esteróides) exercem efeitos específicos no eletroencefalograma de sono. Alguns peptídeos (*Growth Hormone-Releasing Hormone* - GHRH, grelina, neuropeptide Y) promovem o sono, enquanto outros (*Corticotropin-Releasing Hormone* - CRH, somatostatina) parecem comprometer o sono NREM. Durante o primeiro sono NREM uma maior proporção de sono de ondas lentas prevalece e é também na primeira metade da noite que ocorre aumento expressivo na secreção do hormônio



de crescimento (GH), enquanto o *Adrenocorticotropic Hormone* - ACTH e cortisol alcançam menores valores em suas concentrações. Ao contrário, na segunda metade da noite ocorre inversão nesta relação de secreção. Este padrão sugere recíproca interação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) e hipotalâmico-pituitário-somatotrófico (HPS), além da existência de fatores reguladores comuns no EEG de sono e secreção noturna dos hormônios. Existe também a possibilidade de que o hormônio grelina por si só poderia agir como interface entre os dois sistemas - HPA e HPS - (STEIGER *et al.*, 2007).

### 2.2.1 Dor, fibromialgia e sono

A dor é provavelmente o mais freqüente e incapacitante sintoma na área médica e sua desagradável experiência emocional e sensorial também estabelece conexões com o sono (ONEN *et al.*, 2005).

Um dos primeiros estudos procurando associar dor e distúrbios do sono foi realizado na década de 1970, onde Moldofsky e outros pesquisadores procuraram descrever a arquitetura do sono em pacientes com fibromialgia, visto que grande parte desses pacientes queixavam-se de problemas relacionados ao sono. Nesta ocasião, estes pesquisadores (MOLDOFSKY *et al.*, 1975) descreveram um eletroencefalograma anormal do sono NREM nos indivíduos avaliados que persistiam durante os estágios 2 e/ou 3 e 4 do sono NREM (Delta, sono de ondas lentas). Os autores propuseram que esta desordem encontrada no EEG está relacionada ao sono não-reparador, mialgia difusa, numerosas áreas localizadas de sensibilidade em áreas anatômicas específicas e variações no humor.

Ao analisar o sono em indivíduos sofrendo de dor crônica em diversas regiões do corpo, de uma amostra de 287 pacientes, verificou-se que 88,9% relataram no mínimo um problema relacionado aos distúrbios de sono. Além disso, os dados mostraram que quanto mais distúrbios do sono o indivíduo apresentava maior era a dor e que estes distúrbios por si só foram responsáveis por predizer incapacidade e sintomas físicos independente da dor ou depressão. Assim, interrupção do sono

parece comumente ser considerada como consequência da experiência dolorosa (MCCRACKEN e IVERSON, 2002).

Em um estudo interessante em que os indivíduos recebiam duas sessões diárias de estímulos dolorosos, os autores avaliaram ao longo de sete noites, três grupos distintos quanto ao comportamento do sono. O grupo controle dormiu em média 8 horas, um segundo grupo que ao longo de 8 horas tinham despertares forçados (1 despertar por hora) e um terceiro grupo que ao longo de 8 horas só poderia dormir em média quatro horas sendo isto permitido somente durante a segunda metade do período, ou seja, restringindo o sono e atrasando o horário de ir para a cama. Os resultados obtidos sugerem que o distúrbio de continuidade de sono, mas não a simples restrição de sono, dificulta a função inibitória endógena da dor e aumenta a dor espontânea, apoiando uma possível função fisiopatológica do distúrbio do sono na dor crônica. (SMITH *et al.*, 2007).

Até o presente momento nenhum fator causal específico ou agente biológico é conhecido a acometer todas as características desta síndrome e comorbidades associadas. A hipersensibilidade generalizada do corpo é afetada por distúrbios nas funções do sistema nervoso central e tais distúrbios são intrínsecos ao ciclo sono-vigília em que os sintomas comuns em algumas doenças são a comprometida qualidade do sono, dor não-específica, fadiga, e problemas psicológicos (MOLDOFSKY, 2008a).

Existe grande prevalência de problemas relacionados ao sono em pacientes com fibromialgia. Mais de 90% de pacientes com FM descrevem distúrbios do sono e sua percepção geralmente é relatada como sendo não-reparador, independente de sua duração. Uma das poucas ocasiões em que existe uma noite de sono reparador, os pacientes freqüentemente relatam que a dor e fadiga são substancialmente melhorados no seguimento do dia. Além disso, alguns pacientes queixam-se de dificuldades de manterem-se acordados e tem sonolência diurna incontrolável que geralmente interfere com as atividades sociais e de trabalho (MOLDOFSKY, 2008a)

Para verificar se a interrupção do estágio 4 do sono NREM (sono profundo) está relacionado as queixas relatadas na FM, alguns estudos (MOLDOFSKY e SCARISBRICK, 1976; OLDER *et al.*, 1998; LENTZ *et al.*, 1999) foram realizados

avaliando indivíduos saudáveis. Os resultados em comum encontrados foram a queixa de um sono não-reparador, fadiga e dor muscular no dia seguinte. O suposto distúrbio de despertar no sono NREM, dor e sintomas de fadiga que foram induzidos artificialmente em indivíduos saudáveis são similares aos sintomas e distúrbios que são observados em pacientes com FM (MOLDOFSKY *et al.*, 2002) sugerindo desta forma forte associação entre dor e perturbações no sono.

Em indivíduos saudáveis, uma noite de privação tanto do sono REM quanto do sono de ondas lentas foi responsável por reduzir o limiar de tolerância à dor. No entanto, uma noite de recuperação desta restrição de sono aumentou o sono de ondas lentas e este aumento foi associado com elevação do limiar de tolerância a dor (KUNDERMANN *et al.*, 2004), fato este que geralmente não ocorre em pacientes com FM.

Entre os distúrbios de sono mais prevalentes verificados nestes pacientes, destacam-se os despertares noturnos e o sono não-reparador, em aproximadamente 75% dos indivíduos (DREWES *et al.*, 1999). Outros problemas relacionados ao sono como a sonolência excessiva diurna pode atingir 44-93% das pacientes (DELGADO *et al.*, 2004; KHAN *et al.*, 2005) e a insônia 21-65% (DELGADO *et al.*, 2004; KHAN *et al.*, 2005).

Quando avaliado de forma objetiva e através do método considerado padrão ouro como a polissonografia, os resultados encontrados em relação ao sono de pacientes com FM demonstram eficiência do sono reduzida, aumento do tempo passado durante o estágio 1 do sono NREM, percentual de sono de ondas lentas reduzido, diminuição de fusos de sono, aumento do número de despertares noturnos e aumento de intrusão alfa durante o sono (DREWES *et al.*, 1999; ABAD *et al.*, 2008).

Devido a muitas funções fisiológicas estarem ligadas ao ciclo sono-vigília pode ser esperado que perturbações de certos neurotransmissores e perturbações em algumas funções neuroendócrinas que estejam ligadas a este ciclo possam contribuir para hipersensibilidades comportamentais e fisiológicas que ocorrem tipicamente em pacientes com FM. Além disso, os distúrbios que ocorrem na

fisiologia do sono contribuem para a pobre qualidade do sono e um ciclo vicioso de sono não-reparador, dor matinal, rigidez e fadiga (MOLDOFSKY, 2008a).

### 2.2.2 Sono e obesidade

A privação do sono tem grande impacto sobre alguns parâmetros metabólicos (KNUTSON *et al.*, 2007), incluindo o aumento para o risco à obesidade (KNUTSON e VAN CAUTER, 2008).

Alguns estudos epidemiológicos (GANGWISCH *et al.*, 2005; VORONA *et al.*, 2005) verificaram que diminuição do tempo total de sono está associada ao aumento de ganho de peso. Uma meta-análise (CAPPUCCIO *et al.*, 2008) envolvendo 18 estudos confirmou estes achados, ou seja, aqueles indivíduos que dormem menos apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da obesidade.

Esta relação não poderia simplesmente ser explicada pelo tempo maior de exposição dos indivíduos às oportunidades às refeições. Assim, TAHERI *et al.* (2004) focando esta questão, investigaram amostra de 1024 participantes, e identificaram que os concentrações de leptina (hormônio relacionado à saciedade) estavam reduzidos e os concentrações de grelina (hormônio que estimula a fome) estavam aumentados naqueles indivíduos que dormiam menos do que o habitual. Os autores sugerem que esse desequilíbrio hormonal, induzido pela restrição de sono, é fundamental para provável aumento do apetite e ganho de peso.

Uma noite comprometida de sono pode afetar as concentrações de grelina. Estudos experimentais de privação de sono em adultos saudáveis mostram aumento das concentrações de grelina ao longo do dia seguinte, tanto no período da tarde (SPIEGEL *et al.*, 2004) quanto no começo da noite (SCHUSSLER *et al.*, 2006)

Ao comparar a influência da restrição parcial e total da privação do sono, os resultados mostram-se pouco diferentes. Schmid *et al.* (2008) avaliaram três condições: uma noite de sono adequada com duração média de 7 horas, uma noite com restrição parcial de sono (4,5 horas de sono) e com uma noite com privação

total de sono, cada uma delas separadas por um intervalo de duas semanas. Verificou-se que a vontade de comer assim como as concentrações plasmáticas de grelina mostraram-se elevadas depois de uma noite de privação total de sono, enquanto concentrações séricas de leptina permaneceram inalteradas. A noite com restrição parcial de sono apresentou resultados intermediários, porém não significativos.

Não apenas o desequilíbrio hormonal parece contribuir para o aumento de peso como consequência da restrição ao sono. Estudo de SCHMID *et al.* (2009) procurou investigar o nível de atividade física realizado após uma restrição parcial de sono (4 horas de sono). Os resultados encontrados demonstraram que não houve modificações no consumo alimentar, relato de fome e apetite e nas concentrações de grelina e leptina. Porém, a restrição de sono reduziu a atividade física espontânea ao longo do dia subsequente, além da intensidade destas atividades terem sido menores. Assim, os autores sugerem que outros fatores, como a diminuição do nível de atividade física ao longo do dia, possivelmente contribuem para o mecanismo de interação entre restrição de sono e aumento de peso. O cansaço, devido à restrição de sono, pode ter efeito adverso no nível de atividade física diária (TAHERI, 2006).

Quando analisada esta relação prospectivamente em grande amostra (31477 homens e 3770 mulheres) representativa de indivíduos no Japão, entre intervalo de 1 ano, verificou-se maior incidência de obesidade entre os grupos com menor duração de sono. O desenvolvimento da obesidade foi 91% e 50% maior em homens que dormiam menos de 5 horas e entre 5-6 horas, respectivamente. Assim, pelo menos em homens, a curta duração de sono foi associada com ganho de peso de desenvolvimento da obesidade após um período de um ano (WATANABE *et al.*, 2010).

Não é só o tempo total de sono que parece estar associado ao aumento de excesso de peso. Rao *et al.* (2009) ao avaliarem 2745 homens idosos verificaram que independente da duração de sono, o tempo percentual gasto no sono de ondas lentas é inversamente associado com o índice de massa corporal (IMC) e outras medidas de composição corporal (circunferência abdominal e massa gorda corporal

total), além dos indivíduos classificados no menor quartil, quanto ao sono de ondas lentas, apresentarem risco aumentado para a obesidade.

Pelo que pode ser observado tanto a restrição de sono quanto o comprometimento da qualidade do sono parece predispor os indivíduos a risco aumentado ao excesso de peso e obesidade bem como as possíveis complicações que podem ocorrer.

## 2.3 OBESIDADE

Obesidade pode ser definida como doença em que o excesso de gordura corporal acumulada pode afetar adversamente a saúde do indivíduo. Esta não é um simples distúrbio, mas um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas. O peso corporal é determinado por interação entre fatores genéticos, ambientais e psicossociais atuando através de mediadores fisiológicos de consumo e gasto energético (KOPELMAN, 2000).

A mensuração da composição corporal só pode ser realizada de forma indireta. As medidas mais usadas são o IMC, a circunferência abdominal, a razão cintura-quadril, dobras cutâneas e bioimpedância (KNECHT *et al.*, 2008). Apesar do IMC ser a medida mais utilizada em estudos epidemiológicos, a circunferência abdominal e razão cintura-quadril, que refletem a obesidade central ou visceral, parecem ser melhores preditores de doenças relacionadas à obesidade e por isso não podem ser esquecidas nos estudos (YUSUF *et al.*, 2005).

O acúmulo excessivo de gordura corporal é um fator de risco para várias doenças crônicas (BELLANGER e BRAY, 2005) e está associada à mudanças físicas e endócrinas (KNECHT *et al.*, 2008).

Entre as várias anormalidades endócrinas que acompanham a obesidade destacam-se as mudanças relacionadas ao cortisol, baixa secreção de hormônios esteróides e do hormônio do crescimento. Estas múltiplas anormalidades na

regulação endócrina periférica sugerem fortemente que hajam disfunções na regulação neuroendócrina (BJORNTORP, 1995).

Quanto à regulação do balanço energético e consumo alimentar, dois hormônios se destacam, a leptina, responsável pela saciedade e a grelina, responsável pelo aumento de sensação de fome.

A leptina regula o apetite por influenciar algumas vias neuroendócrinas hipotalâmicas, inibindo os peptídeos orexigênicos como o neuropeptídeo Y (NPY) e orexina A, e estimula os peptídeos anorexigênicos como a proopiomelanocortina (POMC) (TRAYHURN e BING, 2006). A grelina depois de secretada pelo estômago, estimula a fome e o consumo alimentar, ligando-se a seus receptores no núcleo arqueado do hipotálamo (GUAN *et al.*, 1997). Ela diretamente ativa o NPY e indiretamente inibe a POMC no hipotálamo, assim aumentando a sensação de fome (RIEDIGER *et al.*, 2003). Estes hormônios também são responsáveis por atuar em diferentes funções do organismo.

### 2.3.1 Dor, fibromialgia e obesidade.

O excesso de peso é característica comum em pacientes com fibromialgia (BENNETT *et al.*, 2007) e pode agravar os sintomas relacionados à FM (YUNUS *et al.* 2002).

Enquanto alguns resultados se mostram inconsistentes quanto à relação de causa e efeito, outros sugerem que o excesso de peso predispõe o surgimento de dor crônica (PICAVET e SCHOUTEN 2003, WEBB *et al.*, 2003, LEVEILLE *et al.*, 2005, WIJHOVEN *et al.* 2006). Poucos estudos longitudinais foram realizados para verificar relação causal entre dor e excesso de peso. Heim *et al.* (2008) realizaram estudo longitudinal ao longo de seis anos envolvendo indivíduos com idade entre 55 e 85 anos e verificaram que tanto em homens quanto em mulheres a incidência de dor foi de duas a três vezes maior nos indivíduos apresentando maior quartil de excesso de peso comparados aqueles em menor quartil. Os resultados desta incidência foram similares tanto para o IMC quanto para a CA. Assim, os autores

sugerem que a obesidade é mais provável a ser causa do que consequência do desenvolvimento de dor, pelo menos em idosos.

Pacientes com peso aumentado relatam maior frequência de incapacidades relacionadas à dor e reduzida capacidade funcional (MARCUS *et al.*, 2004) e indivíduos obesos que relatam dor parecem ter maior comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde comparados a indivíduos obesos que não relataram dor, e a dor por si só parece exercer esta influência (BAROFSKY *et al.*, 1997). De fato, indivíduos que convivem tanto com o excesso de peso quanto com a dor relatam menor qualidade de vida do que aqueles que apenas convivem com apenas um destes fatores (JANKE *et al.*, 2007).

A relação entre excesso de peso e dor pode ser estabelecida através de diferentes mecanismos entre os quais se destacam os mecanismos mecânicos, estruturais, metabólicos e mudanças comportamentais. Muito provável seja a interação de diferentes fatores, os quais podem contribuir diferentemente dependendo do distúrbio em questão (JANKE *et al.*, 2007).

Quanto aos fatores metabólicos envolvidos, a sensibilidade à dor alterada em indivíduos obesos talvez seja o melhor caminho para se compreender a relação entre excesso de peso e dor. Porém, estudos mostram resultados controversos quanto a alteração da sensibilidade dolorosa em indivíduos obesos (JANKE *et al.*, 2007).

Recentemente, um estudo longitudinal com duração de 11 anos envolvendo 15990 mulheres (MORK *et al.*, 2010) verificou que o excesso de peso foi fator de risco independente para o desenvolvimento de fibromialgia. Os autores desse estudo verificaram também que maiores concentrações de atividade física não apresentaram um efeito protetor para o desenvolvimento desta síndrome.



## 2.4 GRELINA

A grelina é um peptídeo relativamente novo descoberto em 1999, composto por 28 aminoácidos produzido predominantemente pelas células endócrinas do estômago (KOJIMA *et al.*, 1999), mas também em menores quantidades no hipotálamo, duodeno, coração, rins e nos pulmões (MOTA e ZANESCO, 2007). Além de uma potente ação de liberação de GH, a grelina apresenta outros tipos de atividades incluindo a estimulação da função corticotrófica e lactotrófica, influência no eixo gonadal-pituitário, estimulação do apetite, controle do balanço energético, influência no sono e no comportamento, controle da motilidade gástrica e secreção ácida, e influência na função endócrina e exócrina pancreática além de influência no metabolismo da glicose (VAN DER LELY *et al.*, 2004). Ela apresenta duas isoformas: a acilada e a não-acilada (KOJIMA *et al.*, 1999).

Quanto à sua constituição, a grelina é o primeiro hormônio natural identificado do qual o grupo hidroxil de um de seus resíduos serina é acilado pelo ácido n-octanóico e esta acilação é essencial para a ligação ao receptor tipo 1a do secretogogo do GH (no inglês: GHS-R 1a), para a capacidade da grelina de liberar o GH e provavelmente para a maioria de suas outras ações endócrinas. Concentrações séricas da grelina não-acilada é encontrada em maiores quantidades do que a grelina acilada. A isoforma não-acilada é capaz de exercer algumas ações não-endócrinas incluindo efeitos cardiovasculares e antiproliferativos, provavelmente pela ligação à diferentes subtipos de GHS-R ou receptores da mesma família (VAN DER LELY *et al.*, 2004). A figura 2 mostra a composição das duas isoformas conhecidas da grelina.

Em resumo, a expressão e secreção da grelina são principalmente influenciadas por modificações no equilíbrio energético e homeostase da glicose, seguida por alterações de eixos endócrinos tal como aumento de concentrações de GH. A grelina parece fazer parte de uma interface regulatória molecular entre a homeostase energética, metabolismo da glicose e processos fisiológicos regulados pelo clássico eixo endócrino tal como crescimento e reprodução (VAN DER LELY *et al.*, 2004).

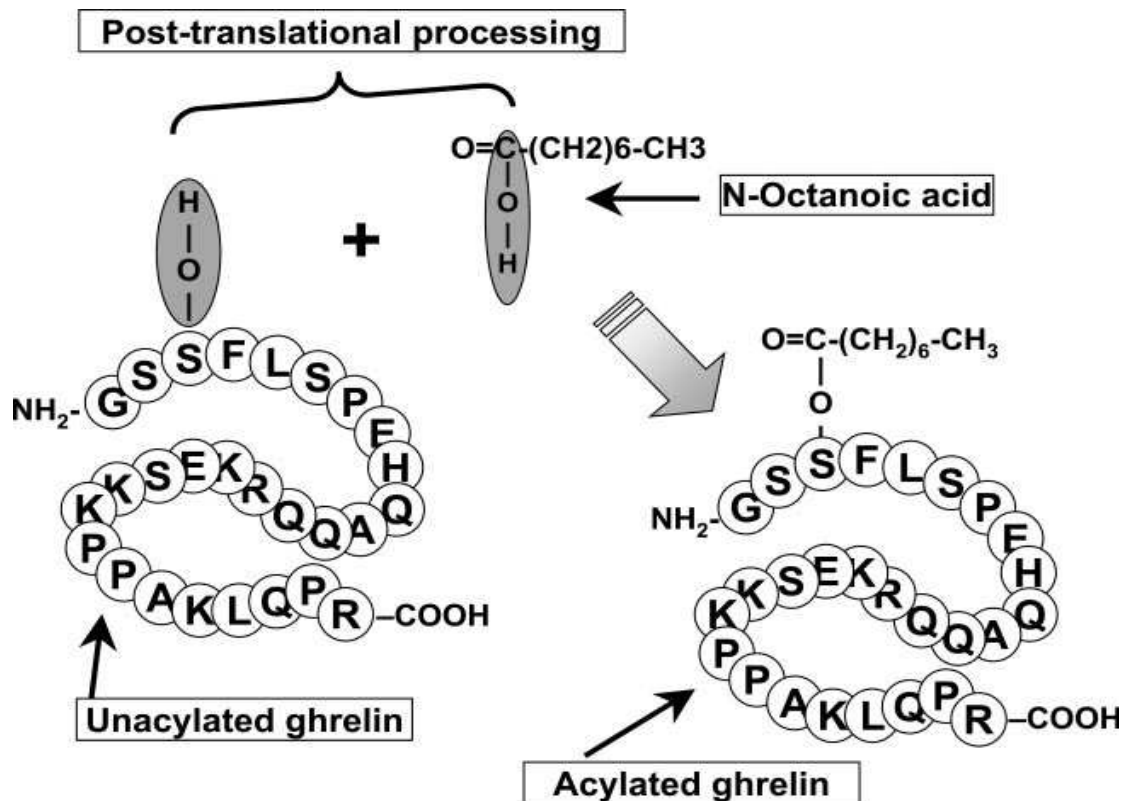


FIGURA 2 - Identificação das duas isoformas de grelina conhecidas: não-acilada e acilada (segundo, VAN DER LELY *et al.*, 2004)

(Reproduzido da Endocrine Reviews, Vol. 25, n. 3, p. 427, 2004. Copyright by The Endocrine Society, USA).

Enquanto algumas ações da grelina já são bem conhecidas, principalmente relacionadas ao controle energético, outras ainda precisam ser investigadas. Uma delas é função da grelina como promotora do sono (VAN DER LELY *et al.*, 2004) e outra relacionada à ação moduladora do sistema nociceptivo (GUNELI *et al.*, 2010)

#### 2.4.1 Controle do peso corporal e grelina

A grelina desempenha importante papel na sinalização dos centros hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético (NAKAZATO *et al.*, 2001). Verifica-se aumento expressivo em sua concentração nos períodos de jejum (VAN DER LELY *et al.*, 2004) e consequentemente aumento na sensação de

fome (WREN *et al.*, 2000; WREN *et al.*, 2001; CUMMINGS *et al.*, 2001). Apesar das concentrações plasmáticas da grelina serem baixas em indivíduos obesos quando comparados com seus pares magros (TSCHOP *et al.*, 2000), observa-se que a sua administração exógena promove a ingestão alimentar tanto em indivíduos obesos quanto em magros (DRUCE *et al.*, 2005). Logo, neurônios contendo o neuropeptídeo Y (NPY) no núcleo arqueado são os maiores alvos da grelina (KALRA *et al.*, 2003). A grelina promove a expressão do NPY (SEOANE *et al.*, 2003; SHINTANI *et al.*, 2001) e sua liberação (WREN *et al.*, 2002) assim induzindo o consumo alimentar (SHINTANI *et al.*, 2001; WREN *et al.*, 2000).

O perfil de 24 horas da concentração de grelina mostra aumento noturno, do qual pode particularmente refletir o rebote após o jantar. Contudo, a concentração de grelina espontaneamente diminui na segunda metade do período do sono, apesar da manutenção da condição de jejum (DZAJA *et al.*, 2004) e novamente aumenta próximo do horário de acordar (CUMMINGS *et al.*, 2001). Concentrações plasmáticas de grelina são rapidamente suprimidas pelo consumo alimentar e então voltam a se elevar 1,5-2,0 horas depois (KNUTSON *et al.*, 2007).

Entre os seus efeitos relacionados ao controle do peso corporal, destacam-se a promoção da deposição de gordura (TSCHOP *et al.*, 2000), diminuição do consumo de oxigênio (ASAKAWA *et al.*, 2001), diminuição do uso de lipídios para a geração de energia (THEANDER-CARRILLO *et al.*, 2006) e a preferência pela ingestão de gorduras (SHIMBARA *et al.*, 2004)

Mesmo sabendo que a maior concentração de grelina aumenta a fome e consequentemente a ingestão de alimentos, verifica-se em indivíduos obesos concentrações diminuídas de grelina e praticamente nenhuma modificação em sua concentração após o consumo alimentar (ENGLISH *et al.*, 2002). Ao que parece somente dieta hipocalórica por período prolongado e acentuada redução de peso pode restaurar as concentrações plasmáticas de grelina (ROMERO e ZANESCO, 2006). Ao contrário, em indivíduos com anorexia, as concentrações de grelina são elevadas e quando estes mesmos indivíduos ganham peso observa-se diminuição na concentração deste hormônio (OTTO *et al.*, 2001). Em pacientes com a Síndrome de Prader-Willi, caracterizada principalmente pela polifagia (fome insaciável) e consequentemente obesidade, verifica-se que as concentrações de grelina são de

três a quatro vezes mais elevadas do que em indivíduos obesos, controles, sem esta síndrome. Assim, este hormônio pode contribuir acentuadamente para a promoção da fome e da obesidade (CUMMINGS *et al.*, 2002).

Desta forma, observa-se que a grelina participa fortemente na sinalização da fome e no controle do balanço energético, mesmo parecendo existir resistência à mesma em indivíduos obesos.

#### 2.4.2 Sono e grelina

A grelina é responsável por uma potente ação de liberação do hormônio de crescimento – GH – (VAN DER LELY *et al.*, 2004) e as maiores quantidades de GH secretadas durante o dia são liberadas próximo do início do sono (STEIGER, 2007) demonstrando, assim, relação entre o hormônio de crescimento e aspectos vinculados ao sono. A síntese e secreção do GH são estimuladas tanto pela grelina quanto pelo *Growth Hormone-Releasing Hormone* (GHRH), ou hormônio liberador de GH (STEIGER, 2007). Parece bem provável que a grelina e o GHRH são cofatores na regulação do sono (SCHUSSLER *et al.*, 2005), havendo possivelmente ação de sinergismo destes dois peptídeos na liberação de GH, mesmo que tenha sido mostrada uma parcial e independente ação de um em relação ao outro (HORVATH *et al.*, 2001). De fato, observa-se que os efeitos positivos da administração de grelina na estimulação do sono NREM, só são observados, pelo menos em ratos, quando os receptores de GHRH apresentam-se em perfeito funcionamento (OBÁL *et al.*, 2003).

Mesmo que tenha sido verificado que não existiu correlação entre os pulsos de grelina plasmática e secreção de GH, em ratos, durante um período de 9 horas ao longo dia (TOLLE *et al.*, 2002), observou-se que a secreção de grelina durante as primeiras horas do sono correlaciona-se positivamente ( $r = 0,71$ ) com a concentração pico de GH (entre 23:00 e 03:00 horas) em humanos, evidenciando estreita interação entre esses dois aspectos (DZAJA *et al.*, 2004)

Já está bem documentado que o forte aumento da grelina antes das refeições pode promover a fome e o consumo alimentar, mas o seu aumento noturno próximo do início até a metade do sono e, sobretudo a sua diminuição antes do acordar dos indivíduos (CUMMINGS *et al.*, 2001, DZAJA *et al.*, 2004) pode estar relacionado ao sono. Esse padrão de aumento e diminuição ao longo da noite não é verificado em indivíduos que comem compulsivamente durante a noite. Rosenhagen *et al.* (2005) avaliaram estes indivíduos e verificaram concentrações noturnas de grelina bem elevadas, sugerindo que existe, muito possivelmente, um limiar de concentração de grelina que poderia induzir a fome e perturbar o sono.

Os estudos que procuraram investigar a relação entre as concentrações de grelina e parâmetros relacionados ao sono apresentaram controversas em seus resultados. Dzaja *et al.* (2004) examinaram interações entre sono e grelina, apenas em homens jovens que ficaram em posição restrita e semi-reclinada durante 24 horas. Ao longo deste período, quando foi permitido que estes indivíduos dormissem, verificou-se aumento da concentração da grelina no início do sono e declínio no decorrer da noite. Quando os indivíduos ficaram privados totalmente do sono, este aumento noturno foi reduzido, e as concentrações de grelina aumentaram somente, levemente, até o começo da manhã. Os autores concluíram que o aumento noturno das concentrações de grelina é provavelmente causado por processos associados ao sono e não por influências circadianas. Assim, durante as primeiras horas de sono, a grelina pode promover a secreção de GH associada ao sono e contribuir para a promoção do sono de ondas lentas (DZAJA *et al.*, 2004). Já SCHUSSLER *et al.* (2005) investigaram as concentrações de grelina entre 20:00 horas e 7:00 horas do dia seguinte em homens e mulheres saudáveis que estavam ativos durante ao longo do dia. Nenhuma relação foi encontrada entre grelina e os estágios do sono ou secreção de outros hormônios, como o ACTH e cortisol.

A discrepância encontrada entre os dois estudos pode estar relacionada a diferenças metodológicas, uma vez que no estudo de Dzaja *et al.* (2004) os indivíduos ficaram em posição semi-reclinada e restritos de realizarem suas atividades cotidianas por 24 horas, já nesse segundo os participantes realizaram normalmente suas atividades até as 19:00 horas (SCHUSSLER *et al.*, 2005). Assim, como sugerem estes autores, sob condição natural, concentrações plasmáticas de grelina não mostraram interações com o sono.

Outros estudos preocuparam-se não apenas em avaliar as concentrações de grelina e associá-las a um comportamento adequado de sono. A privação tanto parcial quanto total de sono também foram investigadas. Um dos primeiros estudos focando estas características (SPIEGEL *et al.*, 2004) verificaram que em indivíduos homens magros uma restrição de tempo na cama de quatro horas, durante duas noites, em comparação ao tempo estendido na cama de dez horas, também por duas noites consecutivas, diminuiu substancialmente a concentração de leptina e aumentou as concentrações de grelina (SPIEGEL *et al.*, 2004). Já uma noite de privação total de sono provocou na noite seguinte, durante sua recuperação, um aumento na secreção de grelina. Este aumento foi maior do que da noite considerada controle neste estudo. Além disso, e como esperado, o sono de ondas lentas aumentou depois da privação do sono. Os autores sugerem que a ação da grelina nos receptores de GHRH pode contribuir para a promoção do sono durante a noite de recuperação depois da privação do sono (SCHUSSLER *et al.*, 2006).

Ao comparar uma noite de sono com duração média de sete horas com uma noite com restrição parcial de sono (4,5 horas de sono) e com uma noite com privação total de sono, cada uma delas separadas por intervalo de duas semanas, os autores verificaram também concentrações plasmáticas elevadas de grelina, mas somente depois da noite com privação total de sono. A noite com restrição parcial apresentou resultados intermediários, porém não significativos (SCHMID *et al.*, 2008).

Ao avaliar indivíduos com insônia verificou-se que as concentrações de grelina foram significativamente menores no grupo de pacientes comparados ao grupo controle ao longo de três momentos durante a noite. As maiores concentrações de grelina foram observadas no meio da noite, próximo de 02:00 horas. Além disso, as concentrações de grelina correlacionaram-se negativamente com a quantidade de sono no estágio 1. Assim, os autores sugerem que concentrações diminuídas de grelina nestes pacientes refletem alteração endócrina no balanço energético e indicam que similar a restrição de sono de curto tempo, restrição de sono de tempo prolongado também pode provocar alteração na expressão da grelina (MOTIVALA *et al.*, 2009).

Mesmo em condições adequadas quanto ao comportamento adotado em relação às horas de sono quanto à restrição do mesmo, os resultados existentes não apontam concordância. Para verificar a relação de causa e efeito de sono e grelina alguns estudos foram realizados. Um dos primeiros estudos, com ratos, verificou que a administração exógena de grelina aumenta o sono NREM nesses animais (OBÁL *et al.*, 2003).

Em humanos, a administração de grelina parece exercer ações distintas no EEG de sono e na secreção noturna de hormônios. Seu efeito parece estimular aumento no sono de ondas lentas ao longo da noite inteira. Os autores sugerem que a grelina pode ser considerada fator endógeno de promoção do sono e sua função possivelmente é complementar aos efeitos de sua regulação no balanço energético (WEIKEL *et al.*, 2003). O efeito da grelina administrada tanto de forma isolada quanto associada ao GHRH ou ao CRH (*Corticotropin-Releasing Hormone*) promove o aumento do sono NREM e diminui o sono REM em homens jovens saudáveis (KLUGE *et al.*, 2008).

Parecem existir também diferenças entre os gêneros em relação à secreção da grelina e seu efeito no sono. Em mulheres jovens, comparadas a homens jovens, as concentrações de grelina apresentam-se três vezes mais elevadas (BARKAN *et al.*, 2003). Também nota-se que a administração de grelina, mesmo promovendo o aumento da secreção de GH entre 22:20 e 02:00 horas, não provocou mudanças relacionadas ao sono em mulheres jovens (KLUGE *et al.*, 2007). Entretanto, em homens jovens o seu efeito apresenta resultados diferentes (KLUGE *et al.*, 2008). Quando analisado o efeito da idade e do gênero, novamente, a grelina administrada promove mudanças no sono apenas em idosos, mas não em idosas, neste caso, aumento do sono de ondas lentas, aumento no estágio 2 do sono NREM e diminuição no estágio 1 do sono NREM e sono REM (KLUGE *et al.*, 2010).

KLUGE *et al.* (2010) discutindo esta diferença em relação ao gênero no padrão de secreção da grelina e sua influência no sono, relataram que as mulheres por apresentarem maiores concentrações de grelina do que os homens poderiam ter uma resposta distinta na regulação do processo sono-vigília, pois maiores concentrações de grelina podem estar associadas com menores densidades de receptores na região hipotalâmica provocando subregulação de seus próprios

receptores. Outra hipótese abordada seria a diferença quanto à eficiência do sono, pois as mulheres dormem melhor do que os homens. No próprio estudo a eficiência do sono apresentada pelas mulheres foi melhor do que nos indivíduos de gênero oposto.

Mesmo que os resultados claramente demonstrem que as concentrações de grelina aumentem durante o sono, a questão a ser resolvida é como o cérebro estimula a secreção de grelina durante o sono (DZAJA *et al.*, 2004). Muito provavelmente, a grelina pode representar um sinal periférico para iniciar e manter o sono de ondas lentas durante as primeiras horas de sono, e seu efeito parece somar-se à ação central do GHRH quanto à promoção de sono de ondas lentas (OBÁL *et al.*, 2003). O exato padrão de atividade da grelina, em nível do SNC relacionado ao sono, precisa ser investigado em estudos pré-clínicos (SCHUSSLER *et al.*, 2005).

#### 2.4.3 Dor, fibromialgia e grelina

Pesquisas mais recentes demonstram que a grelina não está envolvida apenas no controle do peso corporal e na regulação do sono. Ela possivelmente tem um efeito direto no mecanismo de modulação da dor.

Receptores de grelina foram encontrados em áreas cerebrais que controlam a transmissão de dor tal como o hipotálamo e bulbo (GUAN *et al.*, 1997; ZIGMAN *et al.*, 2006).

O possível efeito antinociceptivo da grelina parece ocorrer após a constatação de estudos prévios que verificaram a sua ação em diferentes tipos de neurônios que estão relacionados na modulação da dor.

A grelina produz efeitos excitatórios nos neurônios localizados no núcleo arqueado ventromedial (RIEDIGER *et al.*, 2003) onde os neurônios contendo opióides endógenos estão localizados (BLOOM *et al.*, 1978). Assim, esta localização



da grelina sugere uma função na modulação do sistema da dor (GUNELI *et al.*, 2007).

Após a grelina ser secretada pelo estômago, sua estrutura liga-se a seus receptores no núcleo arqueado do hipotálamo estimulando a fome e induzindo diretamente os neurônios do NPY a liberá-lo (GUNELI *et al.*, 2007). O NPY modula a nocicepção em diferentes áreas do sistema nervoso central, como produção antinociceptiva na medula espinhal e regula a transmissão de dor no cérebro (HUA *et al.*, 1991). Além disso, a grelina ativa os neurônios responsáveis pela secreção da proopiomelanocortina (POMC) (COWLEY *et al.*, 2003) das quais têm estabelecida função de analgesia (LOH *et al.*, 1976; MONROE *et al.*, 1996). Receptores de grelina também podem ser encontrados no núcleo da rafe (GUAN *et al.*, 1997) e sabe-se que nesta estrutura cerebral a ocorrência da serotonina (5-hydroxytryptamina) modula a dor e analgesia (ANDERSEN E DAFNY, 1983). A grelina parece diminuir a liberação de serotonina no hipotálamo (BRUNETTI *et al.*, 2002) e no núcleo da rafe (CARLINI *et al.*, 2004).

A grande maioria dos estudos sugerindo interação entre grelina e o sistema que desempenha alguma função na modulação da dor são transversais havendo carência de estudos longitudinais, principalmente em humanos, que comprovem a ação da grelina como tendo um efeito antinociceptivo. Em ratos, a grelina se mostrou eficaz em reduzir o limiar de dor aguda (KUTLU *et al.*, 2005). Ela parece interagir com o sistema opióide central ajudando a diminuir a dor inflamatória em ratos (SIBILIA *et al.*, 2006).

O efeito da grelina na dor crônica permanece mais obscuro ainda, visto que o mecanismo de modulação da dor crônica é muito complexo. Especificamente em pacientes com FM poucos estudos procuraram investigar a concentração de grelina nestes indivíduos. Otero *et al.* (2005) investigaram se as concentrações plasmáticas de grelina difeririam entre pacientes com FM e controles saudáveis. Foram comparadas 19 mulheres com o diagnóstico de FM e 14 mulheres saudáveis sem o diagnóstico. Os autores verificaram que não existiram diferenças nas concentrações plasmáticas de grelina entre os dois grupos e concluíram que a FM não está relacionada com alterações na concentração de grelina. Além disso, as alterações

existentes nestes indivíduos em relação ao GH são improváveis devido a circulação de grelina (Otero *et al.*, 2005).

Um outro estudo que envolveu 47 mulheres com o diagnóstico de FM e 28 mulheres saudáveis procurou avaliar se o eixo hipotalâmico-pituitário-IGF1 e a grelina poderiam diferir entre os dois grupos. Foram mensurados o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), o fator de crescimento semelhante à insulina ligado à proteína-3 (IGFBP-3) e o hormônio de crescimento (GH) além da grelina. Apenas a grelina diferiu de forma significativa entre os dois grupos e os autores sugeriram que as baixas concentrações deste hormônio em pacientes com FM não está relacionada a modificações do eixo hipotalâmico-pituitário-IGF1, mas pode estar relacionada a alguns sintomas desta síndrome (TANDER *et al.*, 2007).

A relação da grelina com o sistema de modulação da dor, com a regulação do sono e com o controle de peso corporal precisa ser melhor compreendida, sobretudo em pacientes com FM, uma vez que estes pacientes apresentam características bem evidentes no que diz respeito a complicações relacionadas aos sintomas dolorosos, dificuldades de sono e controle de peso corporal.

### **3.0 MÉTODOS**

#### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo transversal, descritivo e do tipo comparativo (caso-controle) que envolveu a participação de indivíduos que apresentavam e não apresentavam o diagnóstico de fibromialgia.

#### **3.2 PARTICIPANTES**

##### **3.2.1 Amostra**

Participaram do estudo mulheres com diagnóstico de FM (conforme os critérios do Colégio Americano de Reumatologia) provenientes do Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR), Curitiba/Paraná.

A partir das características das pacientes com FM foram selecionadas mulheres saudáveis sem o diagnóstico desta síndrome para comporem o grupo controle do estudo, as quais foram pareadas pela idade e IMC ao grupo de pacientes.

Inicialmente foram avaliadas 21 pacientes e 22 controles. Quatro pacientes foram excluídas por não usarem adequadamente o aparelho (actímetro) voltado a avaliar os parâmetros relacionados ao sono. Três controles não voltaram para realizar a avaliação do perfil metabólico, duas não usaram o actímetro corretamente e outra teve seus resultados laboratoriais comprometidos e desta forma foi retirada da análise. A amostra final foi constituída por 17 pacientes com FM e 16 controles saudáveis.

### 3.2.2 Critérios de Inclusão

Participaram do estudo apenas indivíduos do gênero feminino devido a diferenças morfo-esqueléticas entre os gêneros (KUBO *et al.*, 2003) que poderiam mascarar os resultados e considerando também que a prevalência da FM é maior na população feminina (WOLFE *et al.*, 1990) e que esta síndrome manifesta-se diferentemente entre os homens (YUNUS *et al.*, 2000). Além disso, foram incluídas mulheres apresentando faixa etária entre 20 e 50 anos de idade e índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 e 39,9 Kg/m<sup>2</sup>.

### 3.2.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão considerados no estudo podem ser visualizados no quadro 1. Todas estas informações foram obtidas através da verificação do prontuário das pacientes e do auto-relato das mulheres do grupo controle.

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- IMC <math>\geq</math> 40 kg/m<sup>2</sup></li><li>- Menopausa</li><li>- Distúrbios da tireóide não controlados</li><li>- Doenças cardíacas, pulmonares e neurológicas não tratadas</li><li>- Distúrbios relacionados ao sono (insônia, apnéia do sono)</li><li>- Doenças inflamatórias ou gastrointestinais</li><li>- Alterações ortopédicas ou posturais graves</li><li>- Histórico de cirurgias recentes</li></ul> |
|--|

QUADRO 1. - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO ADOTADOS NO ESTUDO

## 3.3 PROCEDIMENTOS

Após consulta com médicos especialistas do Ambulatório de Reumatologia do HC/UFPR, as pacientes foram convidadas a participar do estudo. As que aceitaram, foram informadas sobre os procedimentos e questões legais, de acordo com o

consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) tendo a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR (Anexo I) e assim deu-se início as avaliações.

As avaliações foram realizadas em dois momentos, um destinado a avaliar os parâmetros relacionados ao sono e obter informações pertinentes ao quadro clínico dos avaliados, e que foi dividido em duas visitas, e um segundo momento destinado a avaliar o perfil metabólico. No primeiro momento, as participantes do estudo compareceram ao Departamento de Educação Física (DEF/UFPR) e no primeiro dia de visita foram realizadas avaliações clínicas e antropométricas, além da aplicação de questionário para obtenção de informações socioeconômicas. Neste mesmo dia, também foram aplicadas duas escalas referentes à avaliação dos novos critérios diagnósticos para a FM. Realizadas as avaliações, as participantes do estudo receberam informações de como deveria ser utilizado o actímetro e preenchido um diário que acompanhava o aparelho. Um segundo diário deveria conter as informações referentes aos medicamentos utilizados durante todos os dias ao longo da semana de avaliação. Em seguida as participantes receberam os actímetros e marcaram a data de retorno. Na segunda visita ao DEF/UFPR, as avaliadas devolveram os actímetros e os diários e foram aplicados outros questionários, entre os quais estavam incluídos os questionários *Pittsburgh*, *Epworth*, *Horne-Ostberg* (HO) e um que procurou investigar a variação da intensidade dolorosa que as mulheres sentiram na semana que se passou. Também avaliou-se o nível de atividade física através do questionário *International Physical activity Questionnaire* (IPAQ).

No segundo momento de coletas, as participantes do estudo compareceram ao Departamento de Farmácia da UFPR para realizar as coletas sanguíneas referentes às determinações do *High Density Lipoproteins* (HDL-C), *Low Density Lipoproteins* (LDL-C), *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL-C), Colesterol Total (CT), Triglicérides (TG), Glicose, Insulina, Hormônio Estimulador da Tireóide (TSH), Proteína C Reativa Ultra-Sensível (PCR-us), Adiponectina, Leptina e Grelina Acilada. O desenho esquemático do estudo pode ser visualizado na figura 3.

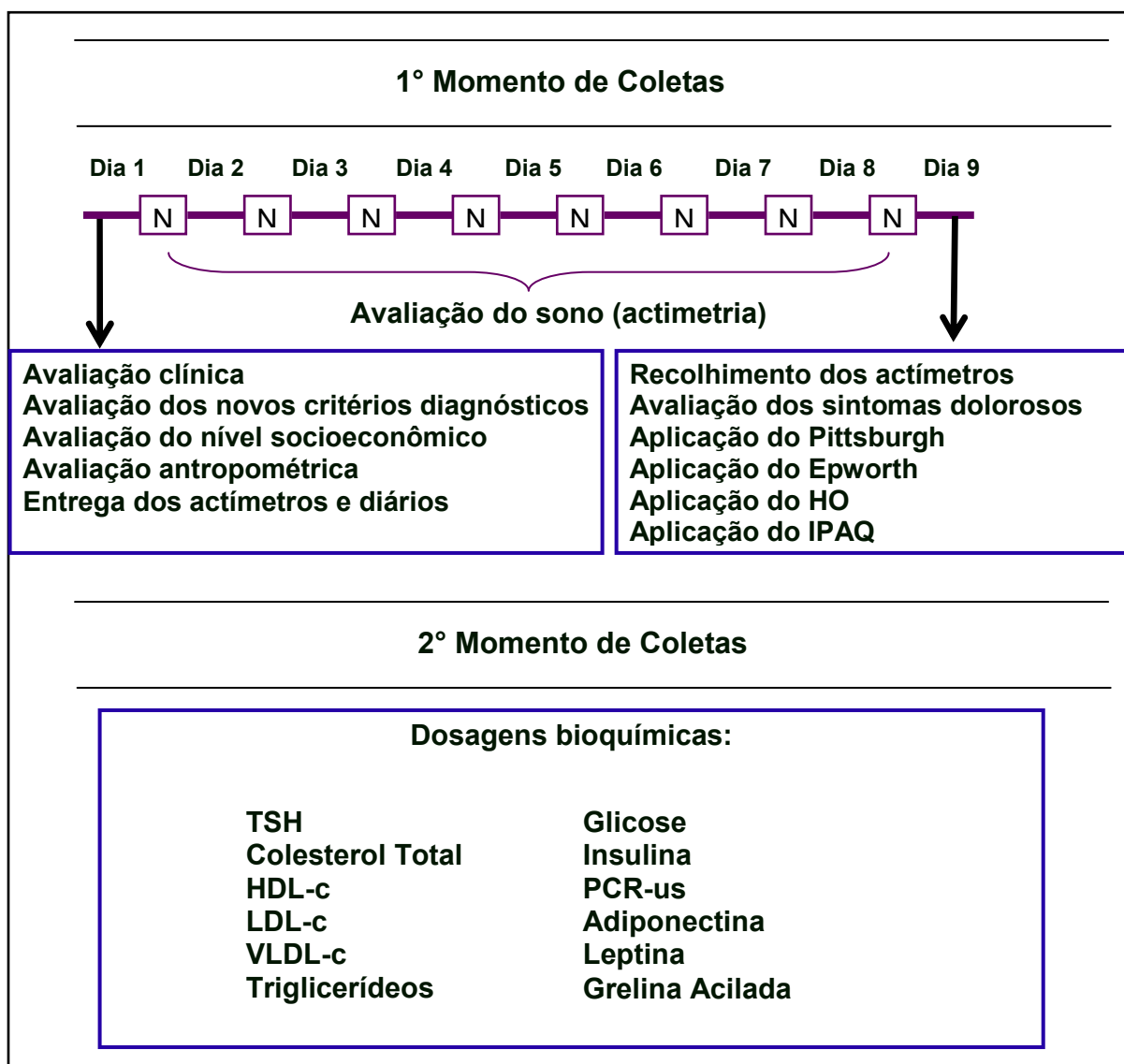


FIGURA 3 - Desenho esquemático das avaliações realizadas

### 3.3.1 Avaliação clínica e dos novos critérios diagnósticos

A avaliação clínica foi realizada mediante uma avaliação referente ao número de pontos dolorosos (*tender points*), que é uma característica que serve para avaliação diagnóstica de pacientes com FM. Os 18 *tender points* existentes sofreram compressão por meio de dígito-pressão com força equivalente a 4 kgf, como recomendado pelo ACR (WOLFE *et al.*, 1990), devendo ser indicado o número de pontos dolorosos que os participantes sentiram dor.

Também foi avaliado se as participantes deste estudo se enquadravam de fato aos seus grupos que foram designados (pacientes e controles) conforme os novos critérios diagnósticos para a FM (WOLFE *et al.*, 2010). Estes se baseiam principalmente na aplicação de duas escalas (índice de dor generalizada e escala de severidade dos sintomas). O índice de dor generalizada apresenta 19 regiões do corpo e o avaliado deve marcar em quais delas sentiu dor na última semana que se passou. A pontuação varia de zero à 19. A segunda escala é a escala de severidade dos sintomas e apresenta três sintomas principais (fadiga, despertar não-reparador e problemas cognitivos) e pergunta qual foi o nível de severidade de cada um deles em relação a última semana que se passou (zero = nenhum problema à 3 = problema grave). Ao final são apresentados 41 sintomas, que foram julgados pelos autores como sendo bem evidentes nos últimos anos na parte clínica, e os pacientes são instruídos a relatar se eles apresentaram desde zero = nenhum dos sintomas à 3 = a grande maioria dos sintomas. A pontuação da segunda escala varia de zero à 12. Estas escalas podem ser visualizadas no anexo II.

Os indivíduos apresentam fibromialgia se atenderem as três seguintes condições: 1) índice de dor generalizada  $\geq 7$  e escala de severidade dos sintomas  $\geq 5$  ou índice de dor generalizada entre 3-6 e escala de severidade dos sintomas  $\geq 9$ ; 2) estes sintomas mantendo um nível similar de intensidade por no mínimo 3 meses e 3) não apresentar qualquer outro tipo de problema clínico que possa de alguma forma explicar a dor (WOLFE *et al.*, 2010).

Verificou-se que todas as pacientes se enquadravam no diagnóstico de FM. Nenhuma das controles atendeu a esses critérios. Os resultados referentes a esta avaliação podem ser visualizados na tabela 1.

TABELA 1 - ESCALAS REFERENTES AOS NOVOS CRITÉRIOS PROPOSTOS PARA DIAGNÓSTICO DE FIBROMIALGIA.

<b>Índice de Dor Generalizada</b>			
	Média ± DP	Mediana	Mínimo - Máximo
Pacientes	16,53 ± 2,48	17	11 - 19
Controles	2,75 ± 2,46	2,5	0 – 7
<b>Escala de Severidade dos Sintomas</b>			
	Média ± DP	Mediana	Mínimo - Máximo
Pacientes	9,41 ± 1,58	9	7 - 12
Controles	2,63 ± 1,75	2	0 – 7

Durante a semana do uso do acelerômetro voltado a avaliar os parâmetros relacionados ao sono, as participantes foram instruídas a relatar os medicamentos que viriam a ingerir durante esta semana. Para isto, estes medicamentos deveriam ser anotados em um diário (Anexo III).

### 3.3.2 Avaliação do nível socioeconômico

A classificação econômica foi realizada de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), que possibilita a estratificação da população em cinco classes econômicas (de A a E). O mesmo permite estimar o poder de compra das pessoas e das famílias. A classificação econômica dos sujeitos através desse sistema é baseada em dez bens domésticos, na presença de empregados e no grau de escolaridade do chefe de família. Para cada bem existe uma pontuação que no final é somada indicando a classe (A1: 46-42, A2: 41-35, B1: 34-29, B2: 28-23, C1: 22-18, C2: 17-14, D: 13-8 e E: 7-0). Informações referentes ao estado civil, a cor/etnia e ao nível educacional de cada indivíduo também foram coletadas. Este questionário pode ser visualizado no anexo IV.



### 3.3.3 Avaliação antropométrica e da pressão arterial

Antes da avaliação antropométrica realizou-se a mensuração da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). As mesmas foram aferidas em ocasião única, com o indivíduo sentado, após um repouso mínimo de cinco minutos, no braço direito apoiado em nível cardíaco, e utilizando-se um esfigmomanômetro com coluna de mercúrio (*Mercurial Sphygmomanometer Premium*, modelo CE 0483). O equipamento foi previamente calibrado conforme o INMETRO e o tamanho do manguito adequado ao perímetro do braço do indivíduo. O manguito foi inflado rapidamente até 30 mmHg acima do desaparecimento do pulso radial e desinflado a uma velocidade de 2-4 mmHg/segundo. A PAS foi identificada pelo aparecimento dos sons (fase I de Korotkoff) e a PAD pelo seu desaparecimento ou abafamento (fase V de Korotkoff). Foram obtidas três medidas com intervalo de 2 minutos entre elas, sendo considerada a média das duas últimas medidas para a análise das concentrações pressóricas.

Na avaliação antropométrica mensurou-se a massa corporal (kg) e a estatura (cm) conforme o *Anthropometric Standardization Reference Manual*, (LOHMAN, ROCHE, MARTOREL, 1988) para a obtenção do IMC, expresso em kg por m<sup>2</sup>, que foi classificado segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000).

A massa corporal foi mensurada por meio de balança digital máxima de 150 kg e resolução de 100 gramas, com a participante descalça posicionada em pé no centro da plataforma, com os braços ao longo do corpo e utilizando o mínimo de roupas possível. A estatura foi mensurada por meio de estadiômetro fixo na parede, com resolução de 0,1 cm com a participante ficando em posição ortostática, com os pés descalços e unidos, com as superfícies posteriores do calcânhar, cinturas pélvica e escapular e região occipital em contato com o instrumento de medida, com a cabeça no plano horizontal de *Frankfurt*, ao final de uma inspiração máxima.

Tanto para a circunferência da cintura quanto do quadril utilizou-se uma fita antropométrica flexível e inextensível com resolução de 0,1 cm. No caso da circunferência da cintura aplicou-se a fita acima da crista ilíaca, paralela ao solo, com o indivíduo em pé, com o abdômen relaxado e com os braços ao longo do

corpo e os pés unidos. Considerou-se obesidade abdominal valores iguais ou acima de 80 cm conforme proposto pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998). Para a circunferência do quadril, aplicou-se a fita ao redor da maior protuberância encontrada nesta região. De posse destas duas variáveis foi permitido calcular a razão cintura-quadril (RCQ).

Tanto para a massa corporal quanto para a estatura e para a circunferência da cintura e do quadril foram adotadas a média de três mensurações.

#### 3.3.4 Avaliação dos sintomas dolorosos

A intensidade dolorosa foi avaliada através de uma escala visual analógica (EVA) de 100 milímetros para mensurar: a pior dor sentida, a menor dor sentida e a dor média sentida na última semana que se passou além da mensuração da dor no momento da avaliação. A média da pontuação destas quatro mensurações permite uma avaliação mais fidedigna em relação a intensidade dolorosa, pois pode haver tanto subestimação quanto superestimação desta característica no diz respeito a sua recordação realizada por simples escalas (JENSEN *et al.*, 1999). Estes mesmos autores aplicaram estas escalas considerando as duas últimas semanas, porém neste estudo as mesmas escalas consideraram apenas a última semana (anexo V).

Para fins de análise, consideramos a dor média sentida na última semana, e denominamos Dor Média, e a média das quatro mensurações realizadas, denominando-a de Dor Geral. Estas variáveis nos permitem avaliar o quanto de dor as participantes recordaram em relação a última semana.

### 3.3.5 Avaliação dos parâmetros relacionados ao sono

#### 3.3.5.1 Actimetria

O actímetro é uma espécie de acelerômetro utilizado para avaliação objetiva de alguns parâmetros relacionados ao sono. O modelo utilizado neste estudo (*Ambulatory Monitoring Inc.*, Ardsley, NY, EUA), modelo *Basic Motionlogger-L*, tem a forma de um relógio de pulso e foi utilizado no punho não-dominante ao longo dos dias e das noites podendo ser retirado apenas quando a participante fosse tomar banho ou quando houvesse alguma situação de exposição à água. O modelo pode ser visualizado no anexo VI. A maioria das participantes utilizaram o aparelho durante nove dias (oito noites). Uma delas usou durante seis noites, quatro durante sete noites e três durante nove noites. De todas as noites avaliadas, pelo menos uma deveria ser uma noite de fim de semana (as duas noites de final de semana referem-se a noite de sexta-feira para sábado e de sábado para domingo).

Estes aparelhos possuem sensores de movimentos, que captam a aceleração em todos os sentidos, e cada vez que o aparelho é movimentado é gerada uma voltagem. Esta voltagem é repassada para um circuito analógico onde o sinal original é amplificado e filtrado com valores fixados à 2-3Hz. Após este filtro estes sinais são armazenados dependendo do modo de operação. Tipicamente as informações são armazenadas em períodos de um minuto, mas o mesmo pode ser feito em períodos curtos (até mesmo um segundo) e períodos mais longos (até dez minutos). A unidade de medida destas informações é o *Counts* (contagem). Os dados contidos no aparelho são transferidos para um computador para posterior análise. Existem alguns modos operacionais para a coleta de informações que devem ser ativados antes da inicialização dos aparelhos. Estes modos são o *Time Above Threshold* (TAT) considerado uma medida do tempo gasto em movimento, o *Zero Crossing Mode* (ZCM) considerado uma medida de frequência de movimentos e o *Proportional Integrating Measure* (PIM) considerado com uma medida do nível de atividade e vigor do movimento. Um deles ou todos podem ser escolhidos antes de começar as avaliações (*Ambulatory Monitoring, Inc.*; 2008). O princípio deste

aparelho supõe que ao longo do dia os indivíduos são mais ativos e registram maior nível de atividade, e ao contrário, ao longo da noite, os indivíduos são menos ativos ou quase não registram movimentos durante o horário de sono.

Neste estudo foi utilizado o período/época de um minuto de armazenamento das informações e também o modo PIM. De posse das informações obtidas pelo diário do sono, com o objetivo de aumentar a precisão das informações (anexo VII), foi possível estipular o tempo em que o indivíduo colocou-se à dormir e o horário em que o mesmo acordava. Desta forma fazia-se o recorte específico a ser analisado (*Down Interval*). O programa utilizado para a análise dos dados (Action W, versão 2.4) permite avaliar inúmeros parâmetros relacionados ao ciclo sono-vigília. Para propósito deste estudo avaliou-se apenas o momento noturno.

Estes parâmetros avaliados foram: horário de dormir, horário de acordar, meia fase de sono (ponto médio do período noturno avaliado, entre o horário de dormir e acordar), tempo médio que o avaliado passou na cama, atividade média noturna (nível de atividade gerado pelo avaliado), duração do sono (tempo total em minutos que o avaliado dormiu), eficiência do sono (tempo de fato dormido dividido pelo tempo de sono), tempo acordado (tempo total em minutos que o avaliado passou acordado após ter sido registrado o primeiro episódio de sono), número de despertares noturnos (considera-se um despertar quando o nível de atividade gerado ultrapassa certo limiar estipulado pelo programa de avaliação do aparelho e é sustentado por período específico determinado) e índice de fragmentação do sono (número de despertares noturnos divididos pelo tempo total de minutos acordados) (*Ambulatory Monitoring, Inc.*; 2008).

### 3.3.5.2 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

Para avaliar a qualidade de sono foi utilizado o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh traduzido e validado para o Brasil por Bertolazi (BERTOLAZI, 2008). Esta é a versão brasileira do *Pittsburgh Sleep Questionnaire Index* (BUYSSE *et al.*, 1989). Este questionário (anexo VIII) avalia a qualidade do sono referente ao último

mês tendo como importante característica a combinação da informação quantitativa e qualitativa sobre o sono que ele fornece. O mesmo compreende 19 questões auto-administradas e cinco questões respondidas por seus companheiros de quarto, sendo que estas cinco últimas questões servem apenas para informação clínica. As 19 questões são agrupadas em sete componentes: qualidade subjetiva do sono, latência para o sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, transtornos do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna. A maioria das questões são respondidas tendo quatro opções de resposta com pesos distribuídos em uma escala de zero a três pontos. A pontuação destes sete componentes, somadas, gera uma pontuação que varia de zero a 21, onde uma maior pontuação indica uma pior qualidade do sono. Pontuações maiores que cinco são indicativos que o indivíduo está apresentando grandes dificuldades em pelo menos dois componentes ou dificuldades moderadas em mais de três componentes (BERTOLAZI, 2008).

#### 3.3.5.3 Escala de Sonolência de Epworth

Para avaliar a sonolência diurna foi utilizada a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) traduzida e validada para o Brasil (BERTOLAZI *et al.*, 2009). Esta é a versão brasileira do *Epworth Sleepiness Scale* (JOHNS, 1991). A ESE (anexo IX) é simples e fácil de aplicar e se refere à possibilidade do indivíduo avaliado em cochilar durante oito situações diferentes: sentado e lendo; vendo televisão; sentado em um lugar público; como passageiro em trem, carro ou ônibus (por uma hora sem parar); deitando-se à tarde para descansar; sentado e conversando com alguém; sentado calmamente após o almoço, sem ter ingerido álcool; enquanto dirige um carro estando parado no trânsito por alguns minutos. Esta escala permite quatro opções de respostas graduadas com uma pontuação para cada resposta: nunca cochilaria (0), pequena probabilidade de cochilar (1), probabilidade média de cochilar (2) e grande probabilidade de cochilar (3). A pontuação geral varia de zero a 24 e uma pontuação acima de dez, como ponto de corte, já é um indicio de possível identificação de indivíduos com grande possibilidade de sonolência diurna excessiva (JOHNS, 2000). Se o avaliado não esteve recentemente nessas situações ele é

questionado a estimar o quanto elas poderiam ter lhe afetado e deve ser ressaltado que não se trata de fadiga simplesmente (SOUZA *et al.*, 2003).

#### 3.3.5.4 Questionário de Identificação de Matutividade e Vespertividade

O questionário de Horne-Ostberg (HO) foi criado para avaliar e identificar os diferentes cronotipos: matutino extremo, moderadamente matutino, indiferente, moderadamente vespertino e vespertino extremo (Horne e Ostberg, 1976). A versão utilizada neste estudo foi a versão validada para o Brasil (Benedito Silva *et al.*, 1990)

Este questionário contém 19 questões relacionadas às preferências dos indivíduos quanto aos horários de dormir, de acordar e de realização de atividades tanto física quanto mentais. Ele gera uma pontuação cuja soma varia de 16 a 86 onde pontuações acima de 58 classificam os indivíduos como matutinos, abaixo de 42 como vespertinos e de 42 a 58 como intermediários ou indiferentes (Alam *et al.*, 2008). Sua visualização pode ser feita no anexo X.

#### 3.3.6 Avaliação do nível de atividade física

Foi utilizado o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) para avaliação do nível de atividade física. O IPAQ foi desenvolvido pelo Grupo Internacional para Consenso em Medidas da Atividade Física, constituído com o consentimento da Organização Mundial da Saúde, com representantes de 25 países, incluindo o Brasil (GUEDES *et al.*, 2005). Este instrumento tem a finalidade de estimar o nível de prática habitual de atividade física (CRAIG *et al.*, 2003).

O IPAQ é apresentado em diferentes idiomas, inclusive em língua portuguesa e são disponibilizadas duas versões, uma no formato longo e outra no formato curto. Ambas as versões procuram obter informações relacionadas à frequência e duração de caminhadas e de atividades cotidianas que exigem esforços físicos de

intensidades moderadas e vigorosas, tendo como período relatado a última semana anterior à avaliação (Guedes *et al.*, 2005). Sua visualização pode ser feita no anexo XI.

Neste estudo utilizou-se a versão longa do questionário que também permite avaliar o nível de atividade física em quatro domínios (trabalho, transporte, tarefas domésticas e lazer). O nível de atividade física total é gerado pela soma dos componentes trabalho, transporte, tarefas domésticas e lazer ou também pela soma de caminhadas e tarefas com intensidade moderadas e vigorosas ([www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se)).

### 3.3.7 Avaliação do Perfil Metabólico

As amostras sanguíneas foram coletadas por punção venosa, com material descartável, no período da manhã, aproximadamente após 12 horas de jejum entre o horário das 8:00 as 10:00 horas. As coletas foram realizadas no Departamento de Farmácia da UFPR e parte do material biológico coletado foi analisado no próprio departamento. Estas dosagens realizadas incluíram a dosagem da glicose, triglicérides, colesterol total, HDL-c, LDL-c e VLDL-c. A segunda parte do sangue coletado foi levada, de forma adequada visando sua conservação, para um laboratório particular de referência na cidade. Neste laboratório foram analisadas as concentrações do TSH, da insulina, da PCR-us além da leptina. Uma terceira parte das coletas, que envolveu a análise da adiponectina, foi devidamente preparada e congelada para ser analisada posteriormente em outro centro universitário. Para finalizar, uma quarta parte do sangue coletado, específico à análise da grelina acilada, foi imediatamente preparada e congelada para posterior análise também em outra instituição.

### 3.3.7.1 Mensuração do perfil lipídico

As concentrações séricas do Colesterol Total, e plasmáticas de Triglicérides, HDL-c e LDL-c foram determinadas em mg/dL, utilizando-se teste colorimétrico enzimático (Colesterol Liquiform / Triglicérides Liquiform / HDL LE / LDL Liquiform, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brasil). O VLDL-c, em mg/dL, foi calculado pela fórmula:  $VLDL-c = \text{Triglicérides}/5$ . Os valores de referência para lipídios foram os da III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2001) (anexo XII).

### 3.3.7.2. Determinação da glicose, Insulina e TSH

As concentrações plasmáticas de glicemia foram determinadas com o método enzimático (Glicose Oxidase - Glicose PAP Liquiform, Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG, Brasil). Valores de referência normais de glicemia estão entre 70 e 99 mg/dL. Valores entre 100 e 125 mg/dL caracterizam glicemia alterada, e a partir de 126 mg/dL caracteriza possível quadro diabético (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2010).

A insulina foi mensurada pela técnica de quimiluminescência por imunoensaio imunométrico e expressa em  $\mu\text{UI/mL}$ , em equipamento automatizado *IMMULITE 2000*. O analisador executa os ensaios por automação e libera os resultados em concentração da substância analisada, utilizando como referência média o valor de: jejum com IMC normal: 2,5 – 28,40  $\mu\text{UI/mL}$  e jejum com IMC elevado: até 70,00  $\mu\text{UI/mL}$ .

O hormônio estimulador da tireóide (TSH) foi dosado através da técnica de quimiluminescência. Os valores de referência variam entre 0,15 e 5,60  $\mu\text{UI/mL}$ . Em relação a este exame, todas as pacientes com FM apresentaram valores dentro do normal (mínimo: 0,21  $\mu\text{UI/mL}$  e máximo: 4,00  $\mu\text{UI/mL}$ . Já no grupo controle apenas 1



avaliada apresentou valor fora da normalidade (8,62  $\mu$ UI/mL), porém a mesma realiza tratamento controlado através de medicação. A concentração do exame de T4 realizado por esta controle apresentou valor normal.

#### 3.3.7.3 Determinação da Proteína C Reativa e Adiponectina

Os valores de concentração plasmática da proteína C reativa (ultra-sensível) foram determinados pela técnica de turbidimetria. Os valores de referência são: risco baixo: inferior a 1,0 / risco moderado: 1,0 - 3,0 mg/ml / risco alto: superior a 3,0 mg/ml.

As concentrações plasmáticas de adiponectina foram mensuradas no LIMED (Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes) o qual faz parte da unidade de gastroenterologia do Hospital de Clinicas da UNICAMP-campinas/SP. A técnica utilizada foi a de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) e as concentrações são expressas em  $\mu$ g/ml.

#### 3.3.7.4 Determinação da Leptina e Grelina Acilada

A mensuração da concentração plasmática da leptina foi realizada por enzimaímunensaio. Valores de referência são: jejum com IMC normal - 2,5 - 28,40 ng/mL / jejum com IMC elevado - até 70,00 ng/mL.

Para a determinação da concentração plasmática da grelina acilada foram separados 5 ml de sangue em um tubo contendo EDTA e imediatamente acrescentado 50  $\mu$ ml de PHMB (4-Hydroxymercuri Benzoic Acid Sodium Salt), o qual foi usado para evitar a desacilação da molécula de grelina por proteólise. Na sequência, a amostra foi centrifugada à 3500 rpm durante 10 minutos à temperatura de 4°C, com o plasma então coletado e misturado a 100  $\mu$ ml de ácido clorídrico para cada 1 ml de plasma. As amostras foram novamente centrifugadas à 3500 rpm e

temperatura de 4°C durante 10 minutos, com o sobrenadante sendo alíquotado em três recipientes e congelados a -20°C, por período de 3 semanas, para posterior análise. As amostras de grelina foram analisadas pelo método de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) fazendo uso de um kit específico para tal análise, da marca SPI BIO, (Montigny Le Bretonneux França) e também usando uma placa específica para a sua leitura (Opsys Microplate Reader, Dynex Technologies, Franklin, MA). As análises foram realizadas em parceria com pesquisadores do LAPEX (Laboratório de Pesquisa do Exercício) da Escola Superior de Educação Física da UFRGS. As determinações ocorreram no centro de pesquisa em endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS e as concentrações da grelina acilada são expressas em pg/mL.

### 3.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Inicialmente são apresentados os dados descritivos (média e desvio padrão) para todas as variáveis, além da mediana para os dados categóricos que incluem as variáveis referentes ao perfil doloroso e dos questionários *Epworth*, *Pittsburgh* e HO. Os dados referentes as escalas que atendem aos novos critérios diagnóstico para a fibromialgia também são apresentado na forma de mediana. Na seqüência foi realizado o teste de *Shapiro-Wilk* para verificar a normalidade dos dados e o teste de *Levene* para verificar a homogeneidade das variâncias ao comparar os dois grupos.

Utilizou-se correlação de *Pearson* e o teste “t” independente para os dados paramétricos e a correlação de *Spearman* e o teste “U” de *Mann-Whitney* para os dados não-paramétricos. O teste exato de *Fischer* e o teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foram utilizados para verificar diferenças quanto a proporções entre os dois grupos. As variáveis triglicérides, VLDL-c e grelina acilada apresentaram distribuição normal nos dois grupos, porém ao compará-los verificou-se que não havia homogeneidade das variâncias entre os mesmos. Desta forma foi utilizado um teste “t” independente que assume que as variâncias não são homogêneas, também conhecido com teste “t” de *Welch*. Considera-se o mesmo como uma manobra de correção quando ocorre

este tipo de situação. Sua explicação pode ser verificada em Welch (1938), Ruxton, (2006) e Fagerland e Sandvik (2009).

Para verificar a relação conjunta de algumas variáveis realizou-se análise de regressão múltipla. O objetivo desta análise foi verificar o efeito de algumas variáveis independentes sobre outras dependentes. Para tal propósito, as variáveis dependentes foram divididas em dois blocos. O primeiro contendo como variável dependente a média de dor, o segundo contendo como variável dependente a dor geral. Para esta análise, as variáveis dor média e dor geral foram normalizadas através de transformação quadrática.

Os limites utilizados para a interpretação dos dados dos coeficientes de correlação e determinação foram: ausência ( $<0,25$ ); fraca ou moderada ( $0,25$  a  $0,50$ ); moderada a boa ( $0,50$  a  $0,75$ ); boa a excelente ( $> 0,75$ ). Os testes estatísticos foram realizados com o software STATISTICA® (STATSOFT Inc., versão 7.0) tendo o nível de significância aceito em  $p \leq 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

A amostra final foi constituída por 17 mulheres com fibromialgia e 16 mulheres sem esta síndrome que serviram como controles do estudo. As variáveis referentes ao perfil demográfico e antropométrico podem ser visualizadas na tabela 2. Não existiram diferenças estatisticamente significantes em relação as variáveis indicando que os dois grupos eram homogêneos quanto a estas características.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E ANTROPOMÉTRICAS DA AMOSTRA.

	<b>Controles (n = 16)</b>	<b>Pacientes (n = 17)</b>	
	Média ± DP	Média ± DP	p
Idade (anos)	39,19 ± 6,85	41,18 ± 6,05	0,38
Massa Corporal (kg)	69,36 ± 15,54	69,26 ± 10,63	0,98
Estatura (cm)	160,11 ± 5,76	158,83 ± 4,88	0,49
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,98 ± 5,41	27,48 ± 4,24	0,76
CC (cm)	85,00 ± 11,73	88,94 ± 9,58	0,29
CQ (cm)	101,75 ± 11,95	102,64 ± 6,80	0,79
RCQ	0,83 ± 0,05	0,86 ± 0,06	0,14

NOTA: Valores expressos em médias ± desvio padrão; **IMC**: Índice de Massa Corporal; **CC**: Circunferência da Cintura; **CQ**: Circunferência do Quadril, **RCQ**: Razão Cintura/Quadril

Na tabela 3, são listados os principais medicamentos ingeridos pelas participantes do estudo. No grupo de pacientes, os medicamentos mais utilizados ao longo da semana de avaliação foram os antidepressivos e analgésicos (não anti-inflamatórios). Em relação aos medicamentos anti-hipertensivos não existiram diferenças na proporção de indivíduos que o ingeriam entre os grupos (teste de Fischer = 1,41; p = 0,22). A mesma situação foi observada em relação à ingestão de medicamentos anticoncepcionais (teste de Fischer = 0,92; p = 0,29).

TABELA 3 - MEDICAMENTOS INGERIDOS

Medicamentos	Controles		Pacientes	
	n = 16	%	n = 17	%
Anti-histamínico	0	0	1	5,8
Diuréticos	0	0	4	23,5
Tranquilizantes	0	0	1	5,8
Ansiolíticos	0	0	1	5,8
Terapia de reposição/suplementação para tireóide	1	6,2	2	11,7
Relaxante muscular	0	0	6	35,3
Analgésicos (não anti-inflamatórios)	0	0	12	70,6
Antidepressivos	0	0	12	70,6
Anti-hipertensivos	3	18,7	5	29,4
Anti-inflamatórios não esteróides	0	0	1	5,8
Anticoncepcional	4	25	2	11,7

Os resultados da avaliação do nível de atividade física são apresentados na tabela 4. Houve diferenças significativas para os domínios trabalho e lazer sendo o grupo controle mais ativo. No entanto, para as atividades relacionadas à caminhada e esforços com intensidades moderadas e vigorosas, além do nível total de atividade física, verificou-se que ambos os grupos apresentaram similaridades. Outra variável avaliada foi o nível econômico. O resultado para a mediana do grupo de pacientes foi 22 e do grupo controle 23. Não existiu diferença para esta variável entre os dois grupos (pacientes:  $21,94 \pm 5,77$  versus controles:  $23,18 \pm 7,76$ ;  $p = 0,60$ )

TABELA 4 – COMPARAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA ENTRE PACIENTES E CONTROLES

	Controles (n = 16)	Pacientes (n = 17)	p
	Média ± DP	Média ± DP	
Trabalho	119,06 ± 199,03	8,23 ± 24,30	0,01
Transporte	119,68 ± 99,74	100,88 ± 102,67	0,49
Doméstico	86,56 ± 125,63	262,94 ± 338,01	0,17
Lazer	70,31 ± 96,58	16,47 ± 51,11	0,02
Caminhadas	168,75 ± 122,14	120,29 ± 120,36	0,15
Ativ. Int. Moderadas	216,87 ± 270,33	267,05 ± 335,02	0,74
Ativ. Int. Vigorosas	10,00 ± 37,42	1,17 ± 4,58	0,51
Total	395,62 ± 288,06	388,52 ± 366,36	0,46

NOTA: Valores expressos em médias ± desvio padrão referentes ao tempo gasto em minutos por semana para cada tipo de atividade física realizada;

As variáveis relacionadas ao perfil doloroso e pontuação dos questionários *Epworth*, *Pittsburgh* e *Horne-Ostberg* (HO), que avaliam respectivamente a sonolência diurna, a qualidade de sono e o cronotipo, são apresentadas na tabela 5.

Na pontuação do questionário *Epworth* houve tendência estatística ( $p = 0,058$ ) do grupo com fibromialgia ser mais sonolento ao longo do dia. Neste caso, 41,17% das pacientes ( $n = 7$ ) apresentaram sonolência excessiva diurna (pontuação maior que dez) contra 18,75% do grupo controle ( $n = 3$ ). Uma pior qualidade de sono foi evidenciada no grupo com FM ( $p < 0,01$ ) onde 100% ( $n = 17$ ) da amostra apresentou valores acima dos recomendados (pontuação maior que cinco) contra 43,75% ( $n = 7$ ) do grupo controle. Tanto a média quanto a mediana do questionário HO indicam que as pacientes são indiferentes quanto ao cronotipo (algumas vezes preferem tanto dormir quanto acordar mais cedo ou mais tarde, sem existir padrão definido), já o grupo controle mostrou-se mais matutino (preferência por dormir e acordar mais cedo) comparado ao grupo de pacientes.

Todas as variáveis referentes ao perfil doloroso diferiram entre os dois grupos com piores pontuações para o grupo FM.

TABELA 5 - PERFIL DOLOROSO, SONOLÊNCIA DIURNA, CRONOTIPO E QUALIDADE DO SONO DAS PARTICIPANTES.

	Controles (n = 16)		Pacientes (n = 17)		p
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
Número de TP (0-18)	0,88 ± 1,45	0,00	14,18 ± 4,39	16,00	<0,01
Dor Média (0-10)	1,61 ± 1,42	1,35	6,65 ± 2,05	7,20	<0,01
Dor Geral (0-10)	1,54 ± 1,37	1,16	6,01 ± 1,85	6,53	<0,01
Epworth (0-24)	6,00 ± 5,50	4,50	9,12 ± 5,74	8,00	0,058
Pittsburgh (0-21)	5,63 ± 2,92	4,50	14,94 ± 3,23	16,00	<0,01
HO (16-86)	62,75 ± 8,45	64,00	55,35 ± 8,26	58,00	0,02

NOTA: Valores expressos em médias ± desvio padrão e mediana; **TP**: *Tender Points*; **HO**: Questionário de Horne-Ostberg (cronotipo)

Os resultados dos exames laboratoriais podem ser visualizados na tabela 6. O grupo com fibromialgia, comparado ao grupo controle, apresentou valores de concentrações mais elevados para a glicose ( $p = 0,03$ ), triglicérides ( $p < 0,01$ ), lipoproteína de muito baixa densidade – VLDL-c – ( $p < 0,01$ ) e leptina ( $< 0,01$ ).

Verificou-se também menor concentração plasmática de grelina acilada no grupo de pacientes com FM do que nas controles ( $p = 0,05$ ). A variação de sua concentração foi (38,25 – 230 pg/mL) no grupo de pacientes e (52,65 – 363,40 pg/mL) no grupo controle.

TABELA 6 - PERFIL METABÓLICO DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS.

	Controles (n = 16)	Pacientes (n = 17)	p
	Média ± DP	Média ± DP	
PAS (mmHg)	123,5 ± 18,60	115,71 ± 15,56	0,20
PAD (mmHg)	81,06 ± 15,90	78,53 ± 12,62	0,54
TSH (μUI/mL)	2,24 ± 1,92	1,77 ± 0,93	0,87
Glicose (mg/dL)	95,31 ± 9,45	104,12 ± 12,89	0,03
Insulina (μUI/mL)	4,74 ± 3,67	5,86 ± 3,84	0,41
Colesterol (mg/dL)	206,19 ± 32,67	229,71 ± 53,37	0,14
Triglicérides (mg/dL)	95,81 ± 39,03	173,00 ± 82,38	<0,01
HDL-c (mg/dL)	63,69 ± 9,83	61,35 ± 13,03	0,56
LDL-c (mg/dL)	122,06 ± 29,36	147,53 ± 47,73	0,07
VLDL-c (mg/dL)	19,16 ± 7,81	34,60 ± 16,48	<0,01
PCR-us (mg/L)	2,10 ± 2,04	2,38 ± 2,70	0,81
Adiponectina (μg/ml)	5,06 ± 2,18	4,22 ± 1,32	0,18
Leptina (ng/mL)	13,33 ± 17,93	22,45 ± 10,65	<0,01
Grelina Acilada (pg/mL)	183,35 ± 102,24	126,73 ± 47,87	0,05

NOTA: Valores expressos em médias ± desvio padrão; **PAS**: Pressão Arterial Sistólica; **PAD**: Pressão Arterial Diastólica; **TSH**: Hormônio Estimulador da Tireóide; **HDL-c**: *High Density Lipoproteins*; **LDL-c**: *Low Density Lipoproteins*; **VLDL-c**: *Very Low Density Lipoproteins*; **PCR-us**: Proteína C Reativa (Alta Sensibilidade ou Quantitativa)

Em relação à glicemia, também se observou diferença na proporção de indivíduos que apresentaram intolerância à glicose (glicemia entre 100-125 mg/dL após aproximadamente 12 horas de jejum) entre os dois grupos ( $\chi^2 = 5,24$ ;  $p = 0,02$ ). O percentual para cada grupo pode ser visualizado no gráfico 1.

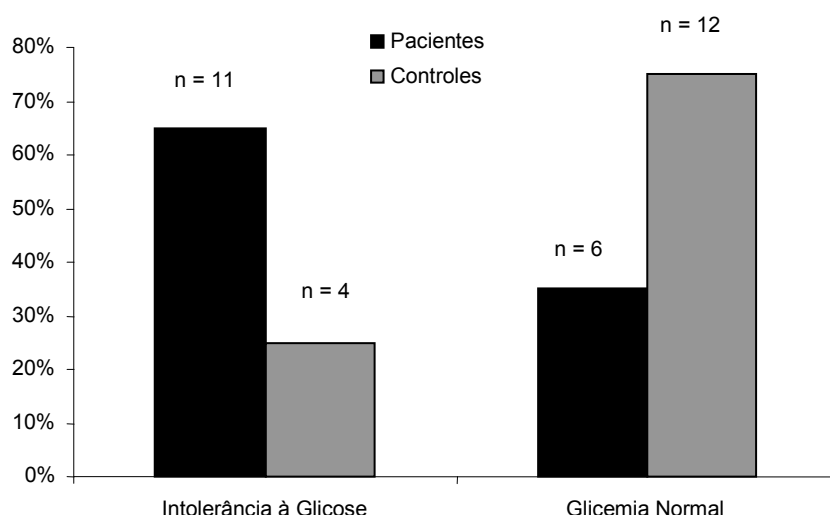


GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS DOIS GRUPOS DE ACORDO COM A CONCENTRAÇÃO DA GLICEMIA

Os parâmetros relacionados ao sono obtidos por meio de actimetria nos dois grupos são apresentados na tabela 7. As pacientes apresentaram horários mais tardios para levantar e deitar-se, tempo maior passado na cama, maior atividade noturna, maior tempo acordado, maior número de despertares noturnos e menor eficiência do sono em relação às controles. Existiu tendência estatística para a variável índice de fragmentação de sono ( $p = 0,06$ ) ao comparar os dois grupos, com pior resultado para o grupo de pacientes. O grupo de pacientes passou mais tempo na cama, porém o tempo total de sono foi similar entre os dois grupos.

TABELA 7. - PARÂMETROS RELACIONADOS AO SONO DAS AVALIADAS OBTIDOS ATRAVÉS DE ACTIMETRIA.

	Controles (n = 16)	Pacientes (n = 17)	
	Média ± DP	Média ± DP	p
Hora de dormir (horas)	22:46:00 ± 01:17	23:42:00 ± 00:53	0,02
Meia fase de sono (horas)	02:33:00 ± 01:12	03:50:00 ± 00:49	<0,01
Hora de acordar (horas)	06:18:00 ± 01:15	07:59:00 ± 00:59	<0,01
Tempo na cama (minutos)	455,73 ± 45,94	497,25 ± 54,98	0,02
Atividade média noturna (counts/60s)	300,09 ± 126,67	462,70 ± 237,88	0,02
Duração de sono (minutos)	388,42 ± 44,40	395,83 ± 54,88	0,67
Eficiência de sono (%)	86,48 ± 4,78	81,57 ± 7,69	0,04
Tempo acordado (minutos)	61,38 ± 24,62	88,29 ± 40,15	0,03
Índice de fragmentação de sono	6,01 ± 1,64	7,47 ± 2,60	0,06
Número de despertares noturnos	22,87 ± 6,63	28,91 ± 9,38	0,04

NOTA: Valores expressos em médias ± desvio padrão.



## 4.2 RELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS ESTUDADAS

### 4.2.1 Correlações

A grelina acilada apresentou correlação significativa, no grupo controle, com a massa corporal ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,05$ ), com o IMC ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ), com a circunferência abdominal ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ) e com a circunferência do quadril ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ). Existiram tendências estatísticas ao correlacionar a grelina acilada com o horário de dormir e com a meia fase de sono neste grupo. Estes resultados podem ser visualizados na tabela 8 (Apêndice B).

No grupo de pacientes, também não existiram correlações significativas entre a grelina acilada com as variáveis de sono. No entanto, houve tendência estatística ao correlacionar a grelina acilada com o número de despertares noturnos ( $r = -0,46$ ;  $p = 0,06$ ). A correlação mais alta encontrada com a grelina acilada foi com a dor média ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,01$ ) e a dor geral ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,01$ ) e estas correlações podem ser visualizadas no gráfico 2. As demais correlações analisadas podem ser visualizadas na tabela 8 (Apêndice B).

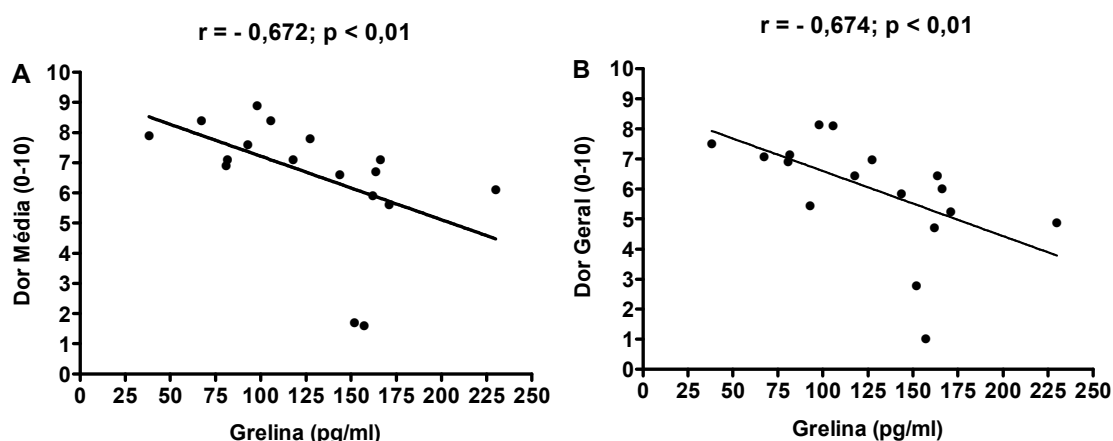


GRÁFICO 2 - CORRELAÇÃO ENTRE GRELINA ACILADA E DOR MÉDIA (A) E ENTRE GRELINA ACILADA E DOR GERAL (B)

A leptina, que diferiu entre os dois grupos, apresentou correlação apenas com adiponectina ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ) no grupo de pacientes. No grupo controle encontrou-se correlação da leptina com massa corporal ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ), IMC ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ), circunferência da cintura ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ), circunferência do quadril ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ), glicose ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,01$ ), insulina ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ) e grelina ( $-0,53$ ;  $p < 0,05$ ).

A variável TP também foi correlacionada com as outras variáveis do estudo e podem ser visualizadas na tabela 9 (Apêndice C). As correlações de destaque encontradas no grupo de pacientes foram (TP *versus* Colesterol:  $r = -0,49$ ;  $p < 0,05$ ), (TP *versus* LDL-c:  $r = -0,61$ ;  $p < 0,01$ ), (TP *versus* PCR:  $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ),

As correlações das variáveis dor média e dor geral com as outras variáveis do estudo podem ser visualizadas na tabela 10 (Apêndice D). Entre estas se destacam significativamente, no grupo de pacientes com FM, a correlação entre dor geral e pressão arterial sistólica ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ) e dor geral com o total de tempo acordado ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ) e esta última pode ser visualizada no gráfico 3.

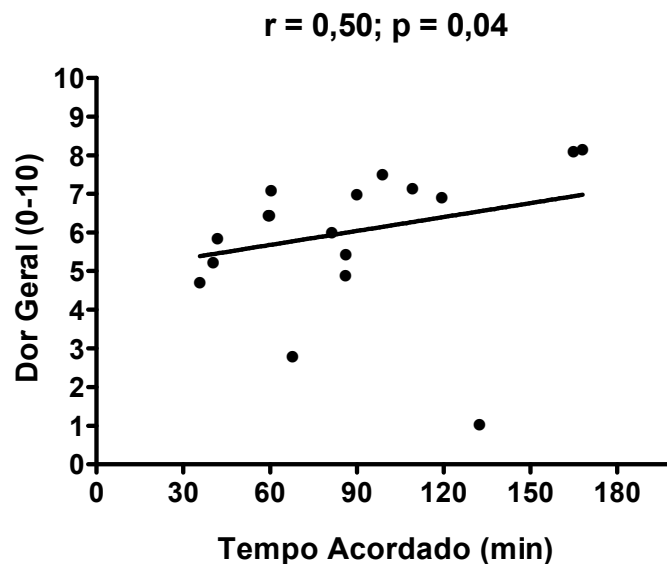


GRÁFICO 3 - CORRELAÇÃO ENTRE A INTENSIDADE DE DOR GERAL E O TEMPO ACORDADO NO GRUPO DE PACIENTES

Existiram tendências estatísticas ao correlacionar as variáveis dor média e tempo acordado ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,07$ ), dor geral e eficiência do sono ( $r = - 0,44$ ;  $p = 0,07$ ) e dor geral e atividade média noturna ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,09$ ), no grupo de pacientes com FM.

As correlações envolvendo o questionário *Epworth* e *Pittsburgh* com as outras variáveis do estudo podem ser visualizadas na tabela 11 (Apêndice E). As que mais chamam a atenção foram a correlação da pontuação do questionário *Pittsburgh* com a idade ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) e com o HDL-c ( $r = - 0,53$ ;  $p < 0,05$ ) no grupo controle, e a correlação da pontuação do questionário *Pittsburgh* com o horário de dormir ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ) e com o horário de acordar ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ) no grupo de pacientes, indicando que quanto mais tarde elas dormem e/ou acordam, pior é qualidade de sono das mesmas.

#### 4.2.2 Regressões lineares múltiplas

As análises de regressão linear múltipla foram divididas em dois blocos: 1) tendo como variável dependente a dor média. Apenas a grelina acilada apresentou correlação com esta variável dependente e desta forma foi a única a ser incluída no modelo; 2) Inclui a dor geral como variável dependente e neste bloco foram gerados 3 modelos, um só com a inclusão da grelina acilada, um segundo com a inclusão só do tempo acordado e outro incluindo a grelina acilada com o tempo acordado. Todas as regressões geradas neste estudo podem ser visualizadas no quadro 2

Tanto para a dor média quanto para a dor geral a grelina acilada foi responsável por 29% e 35%, respectivamente, na variação destas duas variáveis. Para o modelo de dor geral que inclui a grelina acilada e o tempo acordado como variáveis preditoras, a variação na intensidade dolorosa foi de 37%, levemente maior quando apenas a grelina acilada foi incluída (variação de 35%). Apesar deste segundo modelo ter sido significativo ( $p = 0,016$ ), a contribuição do tempo acordado não se mostrou significativa ( $p = 0,25$ ), evidenciando uma importante e direta associação da concentração plasmática de grelina acilada com a intensidade

dolorosa, ou seja, concentrações plasmáticas diminuídas deste hormônio em mulheres com fibromialgia podem ser responsáveis pela geração de dor nestas pacientes.

<b>BLOCO 1 - Dor Média</b>					
<b>Variáveis Predictoras</b>	<b>Equação da Reta</b>	<b>Correlação Parcial</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>2</sup> Aju.</b>	<b>p</b>
<b>Modelo 1</b>	Dor Média = 81,06 - 0,26 (Grelina)		0,33	0,29	0,016
Grelina	Grelina	-0,58			0,016
<b>BLOCO 2 - Dor Geral</b>					
<b>Variáveis Predictoras</b>	<b>Equação da Reta</b>	<b>Correlação Parcial</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>2</sup> Aju.</b>	<b>p</b>
<b>Modelo 1</b>	Dor Geral = 21,19 + 0,20 (Tempo Acordado)		0,19	0,14	0,076
Tempo acordado	Tempo acordado	0,44			0,076
<b>Modelo 2</b>	Dor Geral = 70,18 - 0,24 (Grelina)		0,39	0,35	0,007
Grelina	Grelina	-0,63			0,007
<b>Modelo 3</b>	Dor Geral = 55,39 - 0,21 (Grelina) + 0,12 (Tempo Acordado)		0,45	0,37	0,016
Grelina	Grelina	-0,56			0,02
Tempo Acordado	Tempo Acordado	0,30			0,25

QUADRO 2 - MODELOS DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA NO GRUPO DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA  
 NOTA: **R<sup>2</sup> Aju**: Coeficiente de Determinação Ajustado.

## 5.0 DISCUSSÃO

### 5.1 PERFIL DOLOROSO

A fibromialgia é uma síndrome de etiologia pouco esclarecida e que apresenta como característica primordial a dor crônica e generalizada. No presente estudo as pacientes apresentaram diferenças significativas em relação ao número de *tender points* e nas escalas de avaliação da intensidade dolorosa, quando comparadas ao grupo controle saudável. Neste estudo procurou-se estender a avaliação da intensidade dolorosa. Desta forma, aplicaram-se duas escalas, uma que procurou saber o quanto, em média, a pessoa avaliada sentiu de dor na semana anterior à avaliação, e uma segunda escala que procurou investigar qual foi a dor mais fraca, a dor mais forte e a dor média na semana que se passou associadas ao quanto de dor a avaliada estava sentindo no momento da avaliação. Isto procurou minimizar os erros referentes à recordação dos indivíduos (JENSEN *et al.*, 1999). Ambas as escalas diferenciaram significativamente a intensidade dolorosa entre o grupo de pacientes com FM e controles saudáveis. A correlação entre as mesmas, no grupo de pacientes, mostrou-se alta ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,01$ ).

Quanto aos critérios diagnósticos para confirmação desta síndrome, apenas duas pacientes apresentaram menos do que 11 pontos dolorosos e nenhuma das controles. Recentemente, foram propostos novos critérios (WOLFE *et al.*, 2010) para a identificação de pacientes com fibromialgia baseados apenas na aplicação de duas escalas e não exigindo a avaliação clínica completa. Estes novos critérios foram aplicados no presente estudo e verificou-se que todas as pacientes atendiam ao diagnóstico da síndrome e nenhuma controle se enquadrava no mesmo. Apesar da confirmação deste resultado, estes novos critérios foram alvos de muitas críticas (VANDERSCHUEREN *et al.*, 2010; THOMPSON, 2010; STAUD *et al.*, 2010) e os próprios autores (WOLFE *et al.*, 2010) reconhecem que os novos critérios não pretendem substituir os critérios elaborados em 1990, apenas podem ser aplicáveis em certas realidades em que a compressão aos *tender points* não pode ou é inadequadamente realizada.

As participantes do presente estudo (pacientes) passam por avaliação de rotina com médicos especialistas na área da reumatologia, o que aumenta, substancialmente, as chances destas pacientes realmente terem fibromialgia. Além disso, após a aplicação dos novos critérios constatou-se que ambos os grupos se enquadravam de fato, aos grupos propostos para o estudo, ou seja, as pacientes com FM apresentando os sintomas característicos da síndrome e as controles não os apresentando. Isso demonstra que tanto pelos critérios de 1990 quanto pelos critérios de 2010, os dois grupos atenderam as características respectivas a cada um para serem incluídos no estudo.

## 5.2 PARÂMETROS RELACIONADOS AO SONO

Os sintomas dolorosos, principal característica desta síndrome, não são os únicos que interferem na qualidade de vida de pacientes com FM. Muitos distúrbios relacionados ao sono figuram entre as principais queixas destes pacientes. Em estudo envolvendo grande amostra, 2596 indivíduos com fibromialgia, (BENNETT *et al.*, 2007), cerca de 80% dos avaliados relataram algum tipo de problema vinculado ao sono. Entre os principais distúrbios destacam-se o sono não-reparador e acredita-se que cerca de 90% destes indivíduos apresentam esta característica, em que o mesmo é relatado como sendo “leve e superficial” independente de sua duração (MOLDOFSKY, 2008b) o que pode comprometer a qualidade do sono dos indivíduos. Neste estudo, verificou-se que a totalidade das pacientes apresentou comprometimento da qualidade do sono, havendo diferenças significativas entre o grupo de pacientes e controles saudáveis. Este resultado corrobora com os resultados encontrados por Osório *et al.*, (2006), em outro estudo realizado no Brasil, que também aplicaram o questionário *Pittsburgh* e sugerem que o mesmo é uma ferramenta útil para caracterizar e quantificar os distúrbios do sono nestes pacientes.

A péssima qualidade do sono pode estar associada com a intensidade dolorosa. Agargun *et al.*, (1999) verificaram associações entre o limiar de dor e a maioria dos componentes, além da pontuação total, do questionário *Pittsburgh*,

indicando que sensibilidade maior à dor está associada a péssima qualidade do sono. Outros estudos também confirmam esta relação entre comprometida qualidade de sono e sintomas dolorosos (THEADOM *et al.*, 2007; BIGATTI *et al.*, 2008) e que aqueles que dormem mal durante a noite parecem ser mais reativos a dor comparados àqueles que dormem bem (HAMILTON *et al.*, 2007).

Alguns fatores que podem explicar porque pacientes que sofrem de dores crônicas apresentam comprometimento da qualidade de sono, possivelmente, estão relacionados a anormalidades verificadas na arquitetura (distribuição progressiva dos vários estágios de sono) bem como na continuidade do mesmo. Os primeiros estudos que procuraram investigar esta relação datam da década de 1970. Neste período Moldofsky *et al.*, (1975) descreveram algumas perturbações no eletroencefalograma do sono NREM de pacientes com FM que persistiam, principalmente, nos estágios mais profundos do sono. Os autores sugeriram naquela época que os distúrbios encontrados estariam relacionadas ao sono não-reparador, dor generalizada e algumas áreas anatômicas sensíveis, características apresentadas por estes pacientes. Estas anormalidades verificadas na arquitetura do sono, principalmente durante o sono profundo, poderiam induzir mais despertares do que o normal para uma noite adequada de sono, interferindo, desta forma, nos aspectos relacionados à restauração normal no período de sono (MOLDOFSKY *et al.*, 1975). Estudos posteriores (ANCH *et al.*, 1991; BRANCO *et al.*, 1994; DREWES *et al.*, 1995; PERLIS *et al.*, 1997, ROIZENBLATT *et al.*, 2001) confirmaram estes resultados.

Achados polissonográficos, padrão ouro para avaliação do sono, evidenciam diferenças entre pacientes com FM e controles saudáveis em relação a alguns parâmetros relacionados ao sono, tais como eficiência do sono (SERGI *et al.*, 1999; TOGO *et al.*, 2008; DREWES *et al.*, 1995; DELGADO *et al.*, 2004; KHAN *et al.*, 2005) e número de despertares noturnos (SERGI *et al.*, 1999; DREWES *et al.*, 1995; DELGADO *et al.*, 2004; KHAN *et al.*, 2005). Apesar de ser a melhor técnica disponível, sua utilização é bem limitada e retira o avaliado de sua condição natural no momento de sua avaliação. Métodos alternativos e objetivos, como o uso de acelerômetros se tornam mais viáveis, pois permite avaliar naturalmente o indivíduo em um período de tempo mais adequado podendo desta forma se fazer inferências adequadas sobre o padrão de sono do mesmo. Os acelerômetros podem ser tão

fidedignos quanto o polissonógrafo para distinguir sono de vigília (ANCOLI-ISRAEL *et al.*, 2003).

No presente estudo a maioria das avaliadas utilizaram os acelerômetros em um período mínimo de oito noites, o que permitiu obter o padrão de sono mais próximo da realidade do que uma ou duas noites passadas no laboratório. Os resultados encontrados claramente evidenciaram diferenças significativas entre pacientes e controles quanto alguns parâmetros avaliados, indicando que pacientes apresentaram maior atividade noturna, maior número de despertares, maior tempo acordado ao longo da noite (após existir o primeiro episódio de sono) e menor eficiência de sono. Comparações quantitativas em relação as variáveis avaliadas neste estudo com outros que também utilizaram acelerômetros em pacientes com fibromialgia são limitadas, pois o número de estudos realizados não são muitos, além de existirem diferenças em relação ao modelo do aparelho utilizado, programas de análises distintos e protocolos de avaliações diferenciados.

O primeiro estudo deste tipo realizado que se tem notícias nesses pacientes data de 2002. Nesta ocasião Korszun *et al.*, (2002) avaliaram indivíduos saudáveis, indivíduos somente com fibromialgia, indivíduos com fibromialgia e depressão e indivíduos só com depressão ao longo de 5-7 noites. Os resultados encontrados por eles mostraram diferenças significativas em relação ao nível de atividade noturna comparando pacientes com fibromialgia e controles saudáveis, onde o grupo de pacientes exibiu maior nível de atividade. O terceiro e quarto grupo apresentaram níveis maiores ainda. Protocolos utilizando menos noites (somente três noites) também foram utilizados (LANDIS *et al.*, 2003) e os resultados encontrados não mostraram nenhuma diferença nas variáveis avaliadas (tempo total de sono, eficiência de sono, tempo acordado ao longo da noite, índice de fragmentação de sono) entre o grupo de pacientes com FM e controles saudáveis. Provavelmente, poucos dias de avaliação não parece adequado para poder obter e estabelecer um padrão confiável de sono.

Outro estudo realizado (KOP *et al.*, 2005) encontrou diferenças significativas entre o grupo de pacientes e controles em relação ao nível de atividade noturna, mostrando que pacientes apresentam nível mais elevado de atividade. Porém, comparações entre o citado e o presente estudo se tornam comprometidas, pois os autores do estudo anterior realizaram apenas quatro noites de avaliação, utilizaram



épocas de cinco minutos para armazenamento das informações (pode deixar de ser sensível na avaliação de curtos momentos de atividade) e consideraram como grupo de pacientes indivíduos apresentando fibromialgia ( $n = 29$ ) e/ou síndrome da fadiga crônica ( $n = 9$ ). Apesar das diferenças metodológicas, os resultados encontrados para a variável eficiência de sono foram similares (controles:  $86,8 \pm 1,8\%$  *versus* pacientes:  $82,6 \pm 1,4\%$ ,  $p = 0,076$ ) para o estudo de Kop *et al.*, (2005) e (controles:  $86,48 \pm 4,58\%$  *versus* pacientes:  $81,57 \pm 7,69\%$ ,  $p = 0,04$ ) para o presente estudo.

Recentemente, um grande estudo envolvendo pacientes com FM procurou investigar a relação do excesso peso com as variáveis relacionadas ao sono, também utilizando acelerômetro e por um período de sete noites. Dados preliminares deste estudo (OKIFUJI *et al.*, 2009) mostraram relação significativa do IMC com o tempo de sono ( $r = - 0,56$ ), eficiência do sono ( $r = - 0,44$ ) e o tempo acordado ( $r = 0,36$ ). No presente estudo o IMC correlacionou-se fracamente com estes parâmetros, não sendo significativo, talvez pela amostragem ter sido intencional com distribuição equilibrada de mulheres com e sem excesso de peso. No entanto, o excesso de peso, deve ser considerado frente à relação existente entre dor e sono, pois estudos referem que cerca de 70% das pacientes apresentam peso acima do adequado, sendo 40% obesidade (BENNETT *et al.*, 2007). Dados finais do estudo de Okifuji *et al.*, (2010) mostraram diferenças significativas entre pacientes apresentando IMC adequado, sobrepeso, e obesidade com menor duração de sono, pior eficiência de sono e maior tempo acordado para aqueles apresentando obesidade. A eficiência de sono dos três grupos (variando de  $90,76 \pm 9,86\%$  à  $93,69\% \pm 5,37$ ) foram mais altas comparadas ao presente estudo ( $81,57 \pm 7,69\%$ ) bem como o tempo acordado foi menor para os três grupos (variando de  $31,28 \pm 27,61$  minutos à  $37,99 \pm 26,55$  minutos) comparados ao presente estudo ( $88,29 \pm 40,15$  minutos). Os resultados encontrados no presente estudo confirmam a hipótese número um levantada.

Outros resultados interessantes encontrados no presente estudo se referem ao horário de dormir a acordar. O grupo de pacientes começava a dormir em média quase uma hora após o grupo controle e o horário de acordar mostrou que as pacientes acordaram bem mais tardiamente (em média uma hora e 40 minutos). Essas diferenças podem ser explicadas pelas preferências em relação aos hábitos de sono dos dois grupos. O questionário HO (usado para identificar se os indivíduos

são matutinos ou vespertinos) mostrou que o grupo controle apresentou uma mediana de 64 pontos, caracterizando desta forma uma condição de matutuidade. O grupo de pacientes apresentou mediana de 58, caracterizando os indivíduos deste grupo como indiferentes. A diferença de tempo encontrada entre o horário de dormir e acordar no grupo de pacientes refletiu num período maior passado na cama por parte destes indivíduos comparados ao grupo controle. Estudos com objetivo de avaliar as preferências dos pacientes em relação aos hábitos de sono não foram encontrados na literatura. No entanto, supõe-se que os sintomas dolorosos experienciados por estes pacientes possam atrasar o início do sono e que o comprometimento da noite de sono possa induzir os mesmos a ficarem mais tempo na cama como forma de recuperar parte do tempo da noite de sono perdida. Porém, verificou-se que a duração do tempo de sono foi similar entre os dois grupos.

A sonolência excessiva diurna que também é relatada como outro distúrbio de sono nestes pacientes (DELGADO *et al.*, 2004; KHAN *et al.*, 2005), possivelmente gerada pelo comprometimento da qualidade de sono, foi relatada por 41,17% dos pacientes contra apenas 18,75% da amostra do grupo controle. Apesar de não ter existido diferenças estatísticas ocorreu uma tendência ( $p = 0,058$ ) indicando o grupo de pacientes como sendo mais sonolento. Sarzi-Putinni *et al.*, (2002) avaliaram pacientes com FM que apresentavam sonolência diurna e que não apresentavam, baseando-se na pontuação da escala de *Epworth*, e realizaram polissonografia. Os resultados mostraram que o grupo que apresentou sonolência excessiva diurna relatou maior número de pontos dolorosos, maior intensidade de dor, pior eficiência de sono e menor tempo de sono durante os estágios de sono profundo. A hipótese número três neste caso foi parcialmente respondida, pois se verificou no presente estudo que existiu diferença em relação a qualidade de sono entre os dois grupos, porém, o mesmo não ocorreu para a sonolência diurna.

As informações discutidas até o momento juntamente com as evidências apresentadas, demonstram comprometimento do sono nestes pacientes, principalmente em relação à arquitetura e fragmentação do período de sono. Apesar de não ter ocorrido diferenças verificou-se uma tendência estatística de diferenciação em relação aos dois grupos quanto ao índice de fragmentação de sono (número de despertares noturnos divididos pelo total de minutos dormidos). Um ponto negativo da utilização dos acelerômetros é não poder identificar os

diferentes estágios de sono bem como não poder obter informações relacionadas a arquitetura do mesmo.

Estudos experimentais, envolvendo indivíduos saudáveis, foram realizados para investigar se alterações na arquitetura do sono poderiam induzir sintomas similares aos apresentados por indivíduos com FM. Drewes *et al.*, (1997) aplicaram estímulos dolorosos em indivíduos saudáveis durante a noite que resultaram em alteração no eletroencefalograma de sono similar ao encontrado em pacientes FM. Lentz *et al.*, (1999) verificaram em mulheres saudáveis, ao longo de várias noites consecutivas, que a interrupção do sono de ondas lentas, sem haver redução significativa no tempo total ou eficiência do sono, está associada com a diminuição do limiar de dor. Estes autores sugerem que a interrupção do sono é provavelmente um fator importante na fisiopatologia dos sintomas na fibromialgia.

Mais recentemente, um estudo dividiu os indivíduos saudáveis em três grupos: 1) grupo de dormia em média oito horas (controle), 2) grupo que dormia em média oito horas, porém, com despertares forçados (um despertar por hora) e 3) grupo que dormia em média quatro horas, sendo permitido dormir apenas as últimas quatro das oito horas de avaliação. Os resultados encontrados sugerem que o distúrbio de continuidade de sono, mas não a simples restrição de sono, dificulta a função inibitória endógena da dor e aumenta a dor espontânea, apoiando uma possível função fisiopatológica do distúrbio do sono na dor crônica (SMITH *et al.*, 2007). Ao que tudo indica o agravamento dos sintomas dolorosos, talvez seja mais dependente das alterações decorrentes de anormalidades relacionadas à arquitetura do sono, que por sua vez gera interrupção do sono, do que pela redução do tempo de sono (privação) durante a noite.

Os resultados do presente estudo também não encontraram diferenciação entre o tempo total de sono entre os dois grupos. Pacientes dormiram em média  $395,83 \pm 54,88$  minutos (cerca de 6 horas e 35 minutos) e controles  $388,42 \pm 44,40$  minutos (6 horas e 28 minutos). Estes resultados, comparando grupo de pacientes e controles, corroboram com outros estudos (LANDIS *et al.*, 2003; KOP *et al.*, 2005) que utilizaram a mesma técnica de avaliação. Os resultados encontrados no presente estudo rejeitam a hipótese número dois. Recentemente, Stuifbergen *et al.*, (2010), também utilizaram acelerômetros para avaliar algumas características relacionadas ao sono e dividiram a amostra (104 pacientes) em dois grupos: um com

restrição parcial de sono (menos do que 6 horas de sono) e outro sem restrição parcial de sono (mais do que 6 horas e meia de sono). O grupo com restrição parcial de sono (21,15% da amostra), apresentou dor generalizada mais intensa e relatou a qualidade do sono com sendo pior.

### 5.3 PARÂMETROS METABÓLICOS

Estudos epidemiológicos mostram que a privação de sono pode interferir no metabolismo dos indivíduos (KNUTSON *et al.*, 2007). Aqueles que dormem menos do que o recomendado apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da obesidade e as complicações que a mesma acarreta (CAPPuccio *et al.*, 2008).

Em pacientes com fibromialgia, foram poucos os estudos que procuraram investigar se existem diferenças em relação ao perfil lipídico e os resultados mostram-se divergentes. Dois estudos (OZGOCMEN e ARDICOGLU, 2000; RAIMUNDO e PATO, 2008) não encontraram diferenças entre o grupo de pacientes com FM e o grupo controle. No entanto, Gurer *et al.*, (2006) com amostragem maior encontraram que pacientes com FM apresentaram maiores concentrações de colesterol total e LDL-c. Estes mesmos autores relatam que talvez o nível reduzido de atividade física causado pela condição dolorosa possa ser um fator de confusão na mensuração dos lipídios e lipoproteínas. No presente estudo, verificou-se diferenças significativas para a concentração sérica de triglicérides, onde o grupo de pacientes apresentou concentrações mais elevadas. Para o LDL-c, apesar de não ter existido diferenças, observou-se tendência estatística ( $p = 0,07$ ) ao comparar os dois grupos, com maiores concentrações a favor do grupo de pacientes. O nível de atividade física não parece ter influenciado estas diferenças entre os dois grupos, pois ambos apresentaram NAF similar e nenhuma relação foi encontrada entre o nível de atividade física total e qualquer variável no grupo de pacientes.

Quanto ao perfil glicídico, observa-se que em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, a prevalência de fibromialgia pode variar entre 15,5% à 23,3% (WOLAK *et al.*, 2001; TISHLER *et al.*, 2003; YANMAZ *et al.*, 2011). Ao comparar pacientes com este tipo de diabetes com controles saudáveis, verifica-se maior frequência de fibromialgia para o grupo de pacientes com diabetes 23,3% *versus* 10,6% para

controles saudáveis (WOLAK *et al.*, 2001) e 15,5% (pacientes com diabetes) *versus* 2% (controles saudáveis) (TISHLER *et al.*, 2003). No presente estudo verificou-se diferenças em relação à glicemia nos dois grupos. Pacientes apresentam maiores concentrações em relação às controles e a média foi de  $104,12 \pm 12,89$  mg/dL o que caracteriza uma condição de glicemia alterada, ou intolerância à glicose. Nenhuma das participantes avaliadas apresentou quadro de diabetes.

Considerando que pacientes com FM apresentam fadiga, comprometimento da qualidade do sono e reduzida capacidade funcional o que pode levar a inatividade física, alguns pesquisadores (LOEVINGER *et al.*, 2007) procuraram investigar qual seria a prevalência de síndrome metabólica na fibromialgia. Foram avaliados 46 indivíduos controles saudáveis e 109 pacientes com FM. Os resultados encontrados foram maior pressão arterial sistólica e diastólica, maior concentração de triglicérides, de LDL-c e colesterol total para o grupo de pacientes. Além disso, estes pacientes apresentaram 5,56 mais chances de apresentarem síndrome metabólica do que o grupo controle. Esta foi a primeira evidência, e até o momento parece ser a única, de que a fibromialgia pode ser um risco para a síndrome metabólica. Porém, um ponto fraco deste estudo foi que o grupo de pacientes era significativamente mais velho, além de possuírem maior circunferência da cintura e isto pode ter interferido nos resultados.

No presente estudo, não ocorreram diferenças na idade, no perfil econômico, no perfil antropométrico e no nível de atividade física entre os dois grupos o que pôde ter diminuído a influência, direta ou indireta, destas características no perfil metabólico. Verificou-se no grupo de pacientes alterações na glicemia e no perfil lipídico (triglicérides e VLDL-c) e a frequência de indivíduos que apresentaram síndrome metabólica, segundo os critérios da *International Diabetes Federation – 2006* – (ALBERTI *et al.*, 2006), no grupo de pacientes foi de 47,50% contra 12,50% no grupo controle. Apesar da amostra deste estudo ter sido pequena, as evidências encontradas apontam para uma relação entre síndrome metabólica e fibromialgia confirmando os resultados encontrados por Loevinger *et al.*, (2007). O presente estudo parece ter sido o primeiro a verificar a relação entre sono e complicações metabólicas em mulheres com fibromialgia. Porém, as variáveis de sono não pareceram exercer nenhum tipo de influência na glicemia ou no perfil lipídico, pois não foram encontradas correlações entre estas variáveis. Apenas encontrou-se

correlação significativa ( $r= 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) entre a concentração de insulina e o número de despertares noturnos, no grupo de pacientes.

Também foram mensurados no presente estudo as concentrações da proteína C reativa (ultra-sensível) e da adiponectina, que são marcadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, respectivamente. Estes dois marcadores estão relacionados principalmente a maior propensão de desenvolvimento e complicações de doenças cardiovasculares (proteína C reativa) (RIDKER e WILLERSON, 2004) e de proteção às mesmas (adiponectina) (GUSTAFSON, 2010). Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos para as concentrações tanto de proteína C reativa quanto de adiponectina, indicando que quanto ao perfil inflamatório os dois grupos apresentaram homogeneidade. OZGOCMEN e ARDICOGLU (2000) encontraram concentrações similares de proteína C reativa para o grupo de pacientes e controles corroborando com os resultados deste estudo, porém, recentemente foi encontrado que pacientes quando comparados a controles saudáveis apresentam maiores concentrações deste marcador (KADETOFF e KOSEK, 2010). Não foram encontrados estudos na literatura que tenham avaliado a adiponectina nestes pacientes.

Um outro marcador avaliado neste estudo foi a leptina. A sua função principal é regular a ingestão alimentar promovendo a saciedade (FRIEDMANN e HALAAS, 1998). Ela também é considerada um dos mediadores responsáveis pela inflamação crônica de baixa intensidade (FERNÁNDEZ-RIEJOS *et al.*, 2010). No presente estudo encontrou-se concentrações aumentadas deste hormônio em pacientes com FM. Interessantemente, não encontrou-se nenhuma relação dele com qualquer variável do estudo, principalmente relacionada a sintomas-chaves na fibromialgia. Maiores concentrações de leptina também foram encontradas anteriormente em pacientes com FM quando comparados a indivíduos sem FM (FIETTA e FIETTA, 2006). A sua função como um marcador para o processo inflamatório na dor crônica precisa ser mais bem investigada.

Um dos principais objetivos deste estudo foi analisar a concentração plasmática do peptídeo grelina acilada e compará-la entre pacientes com e sem fibromialgia. Os resultados encontrados evidenciaram menores concentrações no grupo de pacientes confirmando a hipótese número quatro. Este peptídeo foi descoberto há pouco mais de uma década (KOJIMA *et al.*, 1999) sendo alvo de

estudos de muitos pesquisadores na área metabólica, principalmente no que diz respeito ao estudo da obesidade. Até o momento apenas dois estudos investigaram as concentrações de grelina em pacientes com FM. Otero *et al.*, (2005) não encontraram diferenças ao comparar 19 pacientes com FM com 14 controles saudáveis. Os mesmos autores avaliaram a concentração de GH (hormônio de crescimento) e também não encontraram diferenças. Tander *et al.*, (2007) compararam 47 mulheres com FM e 28 controles saudáveis quanto às concentrações de GH, fatores de crescimento relacionados ao GH, além da grelina. Apenas a grelina diferenciou-se entre os dois grupos, com menores concentrações apresentadas pelo grupo de pacientes. Os autores concluíram que a grelina não estava relacionada a modificações no eixo hipotalâmico-pituitário-IGF1 e que poderia estar relacionada a alguns sintomas da FM, pois este peptídeo apresentou correlação inversa com a dor.

Os autores dos dois estudos utilizaram a mesma técnica (radioimunoensaio) para avaliação da grelina e procedimentos similares, porém os valores de grelina encontrados foram muito diferentes, mesmo os grupos sendo homogêneos quanto ao índice de massa corporal. Os valores encontrados no segundo estudo (TANDER *et al.*, 2007), para ambos os grupos, se aproximam dos valores encontrados no presente estudo. Porém, os valores máximos da amplitude para o grupo controle foi quase o dobro do que o grupo de pacientes no estudo de Tander *et al.*, (2007). No presente estudo utilizou-se a técnica de enzaimunoensaio e a amplitude não variou tanto assim (pacientes: 38,25 – 230 pg/ml *versus* controles: 52,65 – 363,40 pg/ml).

#### 5.4 RELAÇÕES ENTRE GRELINA ACILADA, SONO E DOR

Até o momento não se sabe quais seriam os fatores ou agentes biológicos específicos a desencadear os sintomas manifestados por pacientes com fibromialgia, porém a hipersensibilidade do corpo é considerada a ser afetada por perturbações em algumas funções do sistema nervoso central (SNC) (MOLDOFSKY, 2008a). Existem algumas suposições sugerindo que a causa desta síndrome estaria relacionada à perturbações neuroendócrinas (STISI *et al.*, 2008) e até mesmo à

alterações relacionadas ao sono (MOLDOFSKY, 2008b). Considerando que estes pacientes apresentam alta prevalência de excesso de peso (BENNETT *et al.*, 2007; NEUMAN *et al.*, 2008) além dos problemas referentes ao sono já discutidos, este estudo teve como objetivo principal investigar a relação do peptídeo grelina acilada com alguns parâmetros relacionados ao sono além da relação deste peptídeo com os sintomas dolorosos.

A grelina é responsável por uma potente ação de liberação do hormônio de crescimento – GH – (VAN DER LELY *et al.*, 2004), e maiores concentrações de GH secretadas durante o dia são liberadas próximo do início e durante o sono (STEIGER *et al.*, 2007). Além disso, parece existir forte associação entre a quantidade de GH secretado e a duração dos episódios de sono de ondas lentas (VAN CAUTER *et al.*, 2004). Desta forma, relações existentes entre a grelina acilada com variáveis relacionadas ao sono seria possível de se imaginar. Porém, isto não foi verificado no presente estudo, rejeitando a hipótese número cinco. No entanto, houve tendência estatística indicando que quanto menores as concentrações de grelina maiores foram o número de despertares noturnos ( $r = - 0,46$ ;  $p = 0,06$ ). Talvez a diminuição da concentração plasmática de grelina verificada nestes pacientes possa contribuir para um estado aumentado de vigília noturna comprometendo o padrão de sono destes indivíduos.

Há quase duas décadas atrás Bennett *et al.* (1992) investigaram se outro mediador específico do GH (somatomedina C) apresentaria concentrações diferentes em mulheres com FM e controles saudáveis, levando em consideração que as pacientes apresentam alterações no estágio 4 do sono NREM. Os autores encontraram concentrações significativamente diminuídas de somatomedina C no grupo FM. Eles concluíram que existe distúrbio no eixo somatomedina C-GH nestes pacientes e que esta anormalidade possivelmente faz parte de uma ligação entre distúrbios do sono e predisposição a dor muscular.

As concentrações de GH quando avaliadas nestes pacientes mostram divergências nos resultados encontrados e parecem existir subgrupos de pacientes que apresentam diminuições do GH, mesmo esta ocorrência sendo rara (ADLER *et al.*, 2002; DI FRANCO *et al.*, 2010). Entretanto, a maioria dos estudos realiza esta avaliação em momentos únicos. Ao avaliar a concentração do GH ao longo de 24 horas verifica-se sua diminuição no grupo de pacientes quando comparados com



controles saudáveis (BAGGE *et al.*, 1998; LEAL-CERRO *et al.*, 1999). Esta diminuição parece ser mais evidente durante o período de sono (LEAL-CERRO *et al.*, 1999; LANDIS *et al.*, 2001). Desta forma, mesmo que não tenham sido encontradas relações entre a grelina acilada com as variáveis de sono, não se pode descartar totalmente esta possibilidade. O fato da amostra do estudo ser reduzida poderia ter dificultado para que estas relações fossem encontradas.

Os estudos que procuraram investigar a relação da grelina com o sono são poucos e relativamente recentes, e os resultados apontam divergências. Ao analisar amostra mista (homens e mulheres) encontrou-se apenas tendência estatística relacionando maiores concentrações de grelina com menor tempo gasto durante o estágio 1 de sono (SCHUSSLER *et al.*, 2005). Já a administração da grelina, em homens, estimulou o aumento no sono de ondas lentas ao longo da noite inteira, e os autores sugerem que a grelina pode ser considerado um fator de promoção de sono (WEIKEL *et al.*, 2003). Ainda pôde ser verificado que a administração da grelina não provocou mudanças relacionadas ao sono em mulheres jovens (KLUGE *et al.*, 2007), porém, em homens da mesma faixa etária o seu efeito apresenta resultados contrários (KLUGE *et al.*, 2008). Em idosos, novamente a administração de grelina promove mudanças no sono apenas no gênero masculino ocorrendo, neste caso, aumento do sono de ondas lentas e diminuição no estágio 1 do sono (KLUGE *et al.*, 2010). Muito provavelmente podem existir diferenças entre os gêneros quanto aos efeitos da grelina no sono.

De fato em mulheres jovens, comparadas a homens da mesma faixa etária, as concentrações de grelina apresentam-se três vezes mais elevadas (BARKAN *et al.*, 2003). KLUGE *et al.* (2010) discutindo esta diferença em relação ao gênero no padrão de secreção da grelina e sua influência no sono, buscaram especular se as mulheres por apresentarem maiores concentrações de grelina do que os homens poderiam ter resposta distinta na regulação do processo sono-vigília, pois maiores concentrações de grelina podem estar relacionadas com menores densidades de receptores na região hipotalâmica provocando subregulação de seus próprios receptores. Os resultados verificados na literatura são inconsistentes até o momento, o que não permite afirmar ao certo qual seria a relação entre a secreção da grelina e seu efeito em alguns parâmetros relacionados ao sono.

Alguns estudos que envolveram a privação parcial e/ou total de sono apontam que a secreção de grelina aumentou ao longo do dia subsequente (SPIEGEL *et al.*, 2004; SCHUSSLER *et al.*, 2006) ou após à noite de privação de sono (SCHMID *et al.*, 2008). Por mais que no presente estudo não tenha sido feito o acompanhamento da secreção da grelina ao longo da noite, poder-se-ia supor que a concentração deste peptídeo no grupo de pacientes permaneceria inferior comparado ao grupo controle. Caso isto de fato ocorresse não poderia ser dito que as pacientes são privadas de sono, pois a privação crônica deveria induzir a elevação da concentração de grelina. Como foi verificado que as pacientes não apresentaram diferenças em relação ao tempo de sono comparadas ao grupo controle, poderíamos supor uma relação entre a arquitetura do sono (acarretando menor tempo de sono de ondas lentas) e a grelina (diminuição na concentração deste peptídeo).

Um dos resultados mais importantes encontrados neste estudo foi a alta e inversa correlação das concentrações da grelina acilada com a intensidade de dor. Para ambas as escalas de dor que avaliaram a intensidade média de dor (dor média) e a variação da intensidade de dor (dor geral) a correlação com a grelina acilada chegou à  $r = -0,67$  ( $p < 0,01$ ) no grupo de pacientes. A concentração plasmática de grelina acilada respondeu à 29% da variação da intensidade média de dor. No entanto, este peptídeo, sozinho, respondeu à 35% da variação da intensidade de dor e quando associado ao tempo médio que as pacientes passaram acordadas ao longo das noites de sono esta variação da intensidade dolorosa subiu para apenas 37%, demonstrando o forte papel da grelina acilada em relação a intensidade de dor sentida por estas pacientes. Estes resultados confirmam a hipótese de número seis. Nos dois modelos em que a grelina acilada sozinha participou como variável independente (variáveis dependentes: dor média e dor geral) pode-se perceber que a diminuição de 1 pg/ml foi responsável por um aumento aproximado de 0,25 pontos de dor, assim, o aumento de 1 ponto de dor (na escala que varia de zero a dez) pode ser atribuído à diminuição de apenas 4 pg/ml de grelina acilada.

Estudos investigando a relação da grelina com o mecanismo de modulação da dor são muito recentes e as poucas evidências encontradas até momento indicam que a grelina atua como sinalizador antinociceptivo tanto em regiões

centrais quanto periféricas (SIBILIA *et al.*, 2006; GUNELI *et al.*, 2007; VERGNANO *et al.*, 2008). SIBILIA *et al.*, 2006 especularam sobre o possível mecanismo pelo qual a grelina interage com os neurônios hipotalâmicos contendo opióides. Já Vergnano *et al.* (2008) encontraram que a grelina significativamente aumentou a neurotransmissão inibitória de alguns neurônios do corno posterior profundo da medula espinhal. Este efeito pode ocorrer especificamente devido a interação da grelina acilada (sua forma biologicamente ativa) com os receptores secretogogos do GH do tipo 1a, pois o estímulo realizado pela grelina desacilada não foi efetivo (VERGNANO *et al.*, 2008). Esta acilação é essencial para a ligação aos receptores secretogogos do GH do tipo 1a, para que haja uma capacidade adequada de liberação tanto de GH e provavelmente para a maioria de duas outras funções endócrinas (VAN DER LELY *et al.*, 2004).

O fato de receptores de grelina terem sido encontrados em áreas cerebrais que controlam a transmissão de dor (GUAN *et al.*, 1997; ZIGMAN *et al.*, 2006), além da grelina produzir efeitos excitatórios em alguns neurônios em regiões específicas (RIEDIGER *et al.*, 2003) onde encontram-se os neurônios responsáveis pela liberação de opióides endógenos (BLOOM *et al.*, 1978) nos faz acreditar que este peptídeo pode exercer alguma função na modulação da dor. O resultado encontrado neste estudo, soma-se a evidências anteriormente descobertas reforçando a idéia que a grelina pode ter uma importante participação na modulação da dor e estar relacionada à fisiopatologia verificada na fibromialgia.

Algumas limitações devem ser levadas em consideração neste estudo como: 1) o tamanho reduzido da amostra e 2) não avaliar os estágios do sono (uso de polissonografia). Algumas recomendações também se fazem necessárias para a elaboração de futuros estudos. Uma delas seria investigar quais fatores podem interferir na concentração da grelina acilada nestas pacientes e se existem diferenças entre pacientes e controles saudáveis em diferentes momentos ao longo do dia e da noite em relação à secreção deste peptídeo. Também seria interessante investigar se a sua secreção está relacionada a secreção de GH e seus fatores reguladores (IGF-1 entre outros) ao mesmo tempo em que se realiza uma avaliação mais específica do sono (polissonografia). Para finalizar a avaliação dos sintomas dolorosos mediante a utilização de várias técnicas também poderia se fazer

necessário. Desta forma seria possível verificar se a grelina tem relação com o sono e/ou com a dor ou se pode existir mediações entre grelina, sono e dor.

## 6.0 CONCLUSÕES

Pacientes com FM demonstraram ter menor eficiência de sono, maior nível de atividade noturna, maior número de despertares noturnos e passarem mais tempo acordadas ao longo da noite. Comprometimento da qualidade de sono e horários mais tardios tanto para dormir quanto para acordar foram evidenciados nestas pacientes. O tempo de duração do sono foi similar entre o grupo com e sem fibromialgia.

Maiores concentrações de triglicérides e maior glicemia foram apresentadas pelas pacientes com FM. Os dois grupos não diferiram em relação aos marcadores inflamatórios (PCR-us e adiponectina) avaliados. Os marcadores de apetite mostraram-se diferentes entre os dois grupos, a leptina em maior quantidade e a grelina acilada em menor quantidade para o grupo de pacientes. A leptina, no entanto, não apresentou relação com qualquer outra variável do estudo no grupo de pacientes com FM.

Relações entre a concentração de grelina acilada e variáveis relacionadas ao sono não foram encontradas. A grelina acilada apresentou alta e inversa correlação com a média de dor e a variação de dor, avaliadas ao longo de uma semana. Este peptídeo respondeu a uma variação de 29% na intensidade média de dor e 35% na variação da intensidade de dor avaliada. Concentrações diminuídas de grelina acilada estão relacionadas à maior intensidade de dor em mulheres com fibromialgia e este hormônio pode ter importante função na fisiopatologia e nos mecanismos modulatórios da dor na fibromialgia.

## REFERÊNCIAS

- ABAD VC, SARINAS PS, GUILLEMINAULT C. Sleep and rheumatologic disorders. **Sleep Medecine Reviews**. v. 12, n. 3, p. 211-228, 2008.
- ACHERMANN, P., BORBELY, A, LOW, A. Low frequency (<1 Hz) oscillations in the human sleep electroencephalogram. **Neuroscience**. v. 81, n. 1, p. 213-222, 1997.
- ADLER G, MANFREDSDOTTIR VF, CRESKOFF KW. Neuroendocrine Abnormalities in Fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**. v. 6, n. 4, p. 289-298, 2002.
- AGARGUN MY, TEKEOGLU I, GUNEŞ A, ADAK B, KARA H, ERCAN M. Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. **Comprehensive Psychiatry**. v. 40, n. 3, p. 226-228, 1999.
- ALAM MF, TOMASI E, LIMA MS, ÁREAS R, MENNA-BARRETO L. Caracterização e distribuição de cronotipos no sul do Brasil: diferenças de gênero e estação de nascimento. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v. 57, n. 2, p. 83-90, 2008.
- ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition: a consensus statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**. v. 23, n. 5, p. 469-480, 2006.
- AMBULATORY MONITORING, INC. SleepWatch® and Basic Motionlogger® User's Guide Revision 2K3.3. 2008. <http://www.ambulatory-monitoring.com>
- ANCH AM, LUE FA, MACLEAN AW, MOLDOFSKY H.. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. **Canadian Journal of Psychology**. v. 45, n. 2, p. 179-184, 1991.
- ANCOLI-ISRAEL S, COLE R, ALESSI C, CHAMBERS M, MOORCROFT W, POLLAK CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. **Sleep**. v. 26, n. 3, p. 342-392, 2003.
- ANDERSEN E, DAFNY N. An ascending serotonergic pain modulation pathway from the dorsal raphe nucleus to the parafascicularis nucleus of the thalamus. **Brain Research**. v. 269, n. 1, p. 57-67, 1983.
- ANTÔNIO SF. Fibromialgia. **Temas de Reumatologia Clínica**. v. 3, n. 2, p. 12-13, 2002.
- ASERINSKY E, KLEITMAN N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. **Science**. v. 118, n. 3062, p. 273-274, 1953.
- ASAKAWA A, INUI A, KAGA T, YUZURIHA H, NAGATA T, UENO N, MAKINO S, FUJIMIYA M, NIIJIMA A, FUJINO MA, KASUGA M. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. **Gastroenterology**. v. 120, n. 2, p. 337-345, 2001.

ASSUMPCÃO A; CAVALCANTE AB; CAPELA CE; SAUER JF; CHALOT SD; PEREIRA CA; MARQUES AP. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. **BMC Musculoskeletal Disorders**. v. 10, n. 64, 2009.

BAGGE E, BENGTSSON BA, CARLSSON L, CARLSSON J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia – a preliminary report on 10 patients and 10 controls. **Journal of Rheumatology**. v. 25, n. 1, p. 145-148, 1998.

BARKAN, A.L., DIMARAKI, E.V., JESSUP, S.K., SYMONS, K.V., ERMOLENKO, M., JAFFE, C.A. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** v. 88, n. 5, p. 2180-2184, 2003.

BAROFSKY I; FONTAINE KR; CHESKIN LJ. Pain in the obese: impact on health-related quality-of-life. **Annals of Behavioral Medicine**. v. 19, n. 4, p. 408-410, 1997.

BATES A, HANSON N. **Exercícios aquáticos terapêuticos**. 1. ed. São Paulo: Manole, 1998.

BELLANGER TM; BRAY GA. Obesity related morbidity and mortality. **The Journal of the Louisiana State Medical Society**. v. 157, n. 1, p. S42-S49, 2005.

BENEDITO-SILVA AA, MENNA-BARRETO LS, MARQUES N, TENREIRO S. **A self-assessment questionnaire for the determination of morningness-eveningness types in Brazil**. In: HAYES DK, PAULY JE, REITER RJ, editores. Chronobiology: its role in clinical medicine, general biology and agriculture, parte B. New York: Wiley-Liss; 1990, p. 89-98.

Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. **Arthritis Rheum**. v. 35, n. 10, p. 1113-1116, 1992.

BENNETT RM, JONES J, TURK DC, RUSSELL IJ, MATAALLANA L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. **BMC Musculoskeletal Disorders**. v. 8, n. 27, 2007.

BERNARD AL, PRINCE A, EDSALL P. Quality of life issues for fibromyalgia patients. **Arthritis Care & Research**, v. 13, n. 1, p. 42-50, 2000.

BERTOLAZI AN. **Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: escala de sonolência de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh**. [Dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008

BERTOLAZI AN, FAGONDES SC, HOFF LS, PEDRO VD, MENNA-BARRETO SS,JOHNS MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 35, n. 9, p. 877-883, 2009.

BIGATTI SM, HERNANDEZ AM, CRONAN TA, RAND KL. Sleep Disturbances in Fibromyalgia Syndrome: Relationship to Pain and Depression. **Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)**. v. 59, n. 7, p. 961-967, 2008.

BJORNTORP P. Neuroendocrine abnormalities in human obesity. **Metabolism**. v. 44, n. 2, Suplemento 2, p. 38-41, 1995.

BLOOM F, BATTENBERG E, ROSSIER J, LING N, GUILLEMIN R. Neurons containing beta-endorphin in rat brain exist separately from those containing enkephalin: immunocytochemical studies. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 75, n. 3, p. 1591-1595, 1978.

BRADLEY LA, MACKENDREE-SMITH NL, ALARCON GS, CIANFRINI LR. Is Fibromyalgia a neurologic disease? **Current Pain Headache Report**. v. 6, n.2, p. 106-114, 2002

BRANCO J, ATALAIA A, PAIVA T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. **Journal of Rheumatology**. v. 21, n. 6, p. 1113-1117, 1994.

BUYSSE DJ; REYNOLDS CF; MONK TH; BERMAN SR; KUPFER DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Research**. v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.

BRUNETTI L; RECINELLA L; ORLANDO G; MICHELOTTO B; DI NISIO C; VACCA M. Effects of ghrelin and amylin on dopamine, norepinephrine and serotonin release in the hypothalamus. **Eurean Journal of Pharmacology**. v. 454, n. 2-3, p. 189-192, 2002.

CARLINI VP; VARAS MM; CRAGNOLINI AB; SCHIOTH HB; SCIMONELLI TN; DE BARIOGLIO SR . Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 313, n. 3, p. 635-641, 2004.

CAPPUCCIO FP, TAGGART FM, KANDALA NB, CURRIE A, PEILE E, STRANGES S, MILLER MA. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. **Sleep**. v. 31, n. 5, p. 619-626, 2008

CAVALCANTE AB, SAUER JF, CHALOT SD, ASSUMPÇÃO A, LAGE, LV, MATSUTANI LA, MARQUES AP. A prevalência de fibromialgia: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 46, n. 1, p. 40-48, 2006.

CLAUW DJ. Ruddy: **Kelley's Textbook of Rheumatology**. 6. ed. W. B. Saunders Company: SL, 2001.

COWLEY MA; SMITH RG; DIANO S; TSCHOP M; PRONCHUK N; GROVE KL; STRASBURGER CJ; BIDLINGMAIER M; ESTERMAN M; HEIMAN ML; GARCIA-SEGURA LM; NILLNI EA; MENDEZ P; LOW MJ; SOTONYI P; FRIEDMAN JM; LIU H; PINTO S; COLMERS WF; CONE RD; HORVATH TL. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. **Neuron**. v. 37, n. 4, p. 649-661, 2003.

CRAIG CL, MARSHALL AL, SJÖSTRÖM M, BAUMAN AE, BOOTH ML, AINSWORTH BE, PRATT M, EKELEND U, YNGVE A, SALLIS JF, OJA P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v. 35, n. 8, p. 1381-1395, 2003.



CUMMINGS DE, PURNELL JQ, FRAYO RS, SCHMIDOVA K, WISSE BE, AND WEIGLE DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. **Diabetes**. v. 50, n. 8, p.1714-1719, 2001.

CUMMINGS DE, CLEMENT K, PURNELL JQ, VAISSE C, FOSTER KE, FRAYO RS, SCHWARTZ MW, BASDEVANT A, WEIGLE DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi Syndrome. **Nature Medicine**. v. 8, n. 7, p. 643-644, 2002.

DA COSTA SRMR, PEDREIRA NETO MS, TAVARES-NETO J, KUBIAK I, DOURADO MS, ARAÚJO AC, ALBUQUERQUE LC, RIBEIRO PC. Características de pacientes com síndrome da fibromialgia tendidos em hospital de salvador-BA, Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 15, n. 2, p. 64-70, 2005.

DELGADO JA, MURALI G, GOLDBERG R. Sleep disorders in fibromyalgia. **Sleep**. v. 27, p. A339, 2004.

DREWES AM, GADE J, NIELSEN KD, BJERREGARD K, TAAGHOLT SJ, SVENDSEN L. Clustering of sleep electroencephalopathic patterns in patients with fibromyalgia syndrome. **British Journal of Rheumatology**. v. 34, n. 12, p. 1151-1156, 1995.

DREWES AM, NIELSEN KD, ARENDT-NIELSEN L, BIRKET-SMITH L, HANSEN LM. The effect of cutaneous and deep pain on the electroencephalogram during sleep--an experimental study. **Sleep**. v.20, n. 8, p. 632-640, 1997.

DREWES AM. Pain and sleep disturbances with special reference to fibromyalgia and rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)** v. 38, n. 11, p. 1035-1038, 1999.

DI FRANCO M; IANNUCELLI C; VALESINI G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. **Annals of The New York Academy of Sciences**. v. 1193, n. 1, p. 84-90, 2010.

DRUCE MR; WREN AM; PARK AJ; MILTON JE; PATTERSON M; FROST G; GHATEI MA; SMALL C; BLOOM SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. **International Journal of Obesity (London)**. v. 29, n. 9, p. 1130-1136, 2005

DZAJA A; DALAL MA; HIMMERICH H; UHR M; POLLMACHER T; SCHULD A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**. v. 286, n. 6, p. E963-967, 2004.

ENGLISH PJ, GHATEI MA, MALIK IA, BLOOM SR, WILDING JPH. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 87, n. 6, p. 2984-2987, 2002.

FAGERLAND MW, SANDVIK L. Performance of five two-sample location tests for skewed distributions with unequal variances. **Contemporary Clinical Trials**. v. 30, n. 5, p. 490-496, 2009.

FERNÁNDEZ-RIEJOS P, NAJIB S, SANTOS-ALVAREZ J, MARTÍN-ROMERO C, PÉREZ-PÉREZ A, GONZÁLEZ-YANES C, SÁNCHEZ-MARGALET V. Role of leptin in the activation of immune cells. **Mediators of Inflammation**. v. 2010, p. 1-8, 2010.

FIETTA P, FIETTA P, Counterbalance between leptin and cortisol may be associated with fibromyalgia. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**. v. 60, n. 4, p. 529, 2006.

FRIEDMANN JM, HALAAS JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**. v. 395, n. 22, p. 763-70, 1998.

FOSTER RG, WULFF K. The rhythm of rest and excess. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 6, n. 5, p. 407-414, 2005.

GANGWISCH JE; MALASPINA D; BODEN-ALBALA B; HEYMSFIELD SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. **Sleep**. v. 28, n. 10, p. 1289-1296, 2005

GARRISON RL, BREEDING PC. A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: the possible role of resistance to thyroid hormone. **Médical Hypotheses**. v. 61, n. 2, p. 182-189, 2003.

GEENEN R; BIJLSMA JW. Deviations in the endocrine system and brain of patients with fibromyalgia: cause or consequence of pain and associated features? **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1193, n. 1, p. 98-110, 2010.

GOÉS SM, LEITE N, CIESLAK F, PAIVA E. Prevalência de hipotireoidismo em pacientes com fibromialgia. **Fisioterapia em Movimento**. v. 21, n. 2, p. 125-133, 2008.

GÓES SM, CIESLAK F, STEFANELLO JF, MILANO GE, PAIVA E; LEITE N. Sono não-reparador e comorbidades associadas em mulheres com fibromialgia. **Fisioterapia em Movimento**. v. 22, n. 3, p. 323-333, 2009.

GUAN XM; YU H; PALYHA OC; MCKEE KK; FEIGHNER SD; SIRINATHSINGHJI DJ; SMITH RG; VAN DER PLOEG LH; HOWARD AD. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. **Brain research. Molecular Brain Research**. v. 48, n. 1, p. 23-29, 1997.

GUEDES DP, LOPES CC, GUEDES JERP. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes. **Revista Brasileira Medicina do Esporte**. v. 11, n. 2, p. 151-158, 2005.

GUH DP, ZHANG W, BANSBACK N, AMARSI Z, BIRMINGHAM CL, ANIS AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**. v. 9, p. 88, 2009.

GUNELI E, KAZIKDAS KC, KOLATAN E. Ghrelin may attenuate proinflammatory cytokine-mediated neuropathic pain. **Medical Hypotheses**. v. 69, n. 2, p. 356-360, 2007.

GUNELI E; GUMUSTEKIN M; ATES M. Possible involvement of ghrelin on pain threshold in obesity. **Medical Hypotheses**. v. 74, n. 3, p. 452-454, 2010.

GURER G, SENDUR OF, AY C. Serum lipid profile in fibromyalgia women. **Clinical Rheumatology (Oxford)**. v. 25, n. 3, p. 300-303, 2006.

GUSTAFSON B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**. v. 17, n. 4, p. 332-341, 2010.

HAMILTON NA, CATLEY D, KARLSON C. Sleep and the Affective Response to Stress and Pain. **Health Psychology**. v. 26, n. 3, p. 288-295, 2007.

HELFENSTEIN M, FELDMAN D. Síndrome da fibromialgia: características clínicas e associações com outras síndromes disfuncionais. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 42, n. 1, p. 8-14, 2002.

HEIM N; SNIJDER MB; DEEG DJ; SEIDELL JC; VISSER M. Obesity in older adults is associated with an increased prevalence and incidence of pain. **Obesity**. v. 16, n. 11, p. 2510-2517, 2008.

HENCH P. Nonarticular rheumatism, twenty-second rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. **Arthritis and Rheumatism**. v. 19, n. (suppl.), p. 1081-1089, 1976.

HORNE JA, OSTBERG O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. **International Journal of Chronobiology**. v. 4, n. 2, p. 97-110, 1976.

HORVATH TÇ, DIANO S, SOTONYI P, HEIMAN M, TSCHOP M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. **Endocrinology**. v. 142, n. 10, p. 4163-4169, 2001.

HUA XY; BOUBLIK JH; SPICER MA; RIVIER JE; BROWN MR; YAKSH TL. The antinociceptive effects of spinally administered neuropeptide Y in the rat: systematic studies on structure–activity relationship. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v. 258, n. 1, p. 243-248, 1991.

IANNUCELLI C, DI FRANCO M, ALESSANDRI C, GUZZO MP, CROIA C, DI SABATO F, FOTI M, VALESINI G. Pathophysiology of fibromyalgia: a comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. **Ann N Y Acad Sci**. v. 1193, p. 78-83, 2010.

International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). **Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms**, 2005. Sweden: IPAQ; 2005. Disponível em: <http://www.ipaq.ki.se>.

JANKE EA; COLLINS A; KOZAK AT. Overview of the relationship between pain and obesity: What do we know? Where do we go next? **Journal of Rehabilitation Research and Development**. v. 44, n. 2, p. 245-262, 2007.

JENSEN MP; TURNER JA; ROMANO JM; FISHER LD. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. **Pain**. v. 83, n. 2, 157-162, 1999.

JOHNS MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**. v. 14, n. 6, p. 540-5, 1991.

JOHNS MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. **Journal of Sleep Research**. v. 9, n. 1, p. 5-11, 2000.

KADETOFF D, KOSEK E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with fibromyalgia. **Journal of Rehabilitation Medicine**. v. 42, n. 8, p. 765-772, 2010.

KALRA SP, BAGNASCO M, OTUKONYONG EE, DUBE MG, AND KALRA PS. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. **Regulatory Peptides**. v. 111, n. 1-3, 1-11, 2003.

KHAN SA, GOLDBERG R, HABER A. Sleep disorders in fibromyalgia. **Sleep**. v. 28, p. A290, 2005.

KLUGE M; SCHUSSLER P; ZUBER V; KLEYER S; YASSOURIDIS A; DRESLER M; UHR M; STEIGER A. Ghrelin enhances the nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in young females without influencing sleep. **Psychoneuroendocrinology**. v. 32, n. 8-10, p. 1079-1085, 2007.

KLUGE M; SCHUSSLER P; BLENINGER P; KLEYER S; UHR M; WEIKEL JC; YASSOURIDIS A; ZUBER V; STEIGER A. Ghrelin alone or co-administered with GHRH or CRH increases non-REM sleep and decreases REM sleep in young males. **Psychoneuroendocrinology**. v. 33, n. 4, p. 497-506, 2008.

KLUGE M; GAZEA M; SCHUSSLER P; GENZEL L; DRESLER M; KLEYER S; UHR M; YASSOURIDIS A; STEIGER A. Ghrelin increases slow wave sleep and stage 2 sleep and decreases stage 1 sleep and REM sleep in elderly men but does not affect sleep in elderly women. **Psychoneuroendocrinology**. v. 35, n. 2, p. 297-304, 2010.

KNECHT S; ELLGER T; LEVINE JA. Obesity in neurobiology. **Progress in neurobiology**. v. 84, n. 1, p. 85-103, 2008.

KNUTSON KL, SPIEGEL K, PENEV P, VAN CAUTER E. The metabolic consequences of sleep deprivation. **Sleep Medicine Reviews**. v. 11, n. 3, p. 63-78, 2007.

KNUTSON KL, VAN CAUTER E. Associations between Sleep Loss and Increased Risk of Obesity and Diabetes. **Annals of The New York Academy of Sciences**. v. 1129, p. 287-304, 2008.

KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y, NAKAZATO M, MATSUO H, AND KANGAWA K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**. v. 402, n. 6762, p. 656-660, 1999.

KORBONITS M, GOLDSTONE AP, GUEORGUIEV M, GROSSMAN AB. Ghrelin: a hormone with multiple functions. **Frontiers in Neuroendocrinology**. v. 25, n. 1, p. 27-68, 2004.

KORSZUN A, YOUNG EA, ENGLEBERG NC, BRUCKSCH CB, GREDEN JF, CROFFORD LA. Use of actigraphy for monitoring sleep and activity levels in patients with fibromyalgia and depression. **Journal of Psychosomatic Research**. v. 52, n. 6, p. 439-443, 2002.

KOP WJ, LYDEN A, BERLIN AA, AMBROSE K, OLSEN C, GRACEY RH, WILLIAMS DA, CLAUW DJ. Ambulatory monitoring of physical activity and symptoms in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. **Arthritis and Rheumatism**. v. 52, n. 1, p. 296-303, 2005.

KONRAD LM. **Efeito agudo do exercício físico sobre a qualidade de vida de mulheres com síndrome da fibromialgia**. [Dissertação] Florianópolis (SC): Universidade Federal de Santa Catarina, 2005.

KOOPMAN WJ. **Arthritis and allied conditions**. 13. ed. Williams & Wilkins, 1997.

KOPELMAN PG. Obesity as a medical problem. **Nature**. v. 404, n. 6778, p. 635-643, 2000.

KUBO, K.;KANEHISA, H.;FUKUNAGA, T. Gender differences in the viscoelastic properties of tendon structures. **European Journal of Applied Physiology**, v.88, p.520-526, 2003.

KRYGER, M. H., ROTH, T. e DEMENT, W. C. (eds) **Principles and Practice of Sleep Medicine**. W. B. Saunders: Philadelphia, Pennsylvania, 2000.

KUNDERMANN B; SPERNAL J; HUBER MT; KRIEG JC. Lautenbacher. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. **Psychosomatic Medicine**. v. 66, n. 6, p. 932-937, 2004.

KUTLU S, OZCAN M, CANPOLAT S, SANDAL S, AYDIN M, KELESTIMUR H. Effect of ghrelin on pain threshold in mice, **Firat Tip Dergisi**. v. 10, n. 3, p. 89-91, 2005.

LANDIS CA, LENTZ MJ, ROTHERMEL J, RIFLE SC, CHAPMAN D, BUCHWALD D, SHAVER JL. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 86, n. 4, p. 1672-1678, 2001.

LANDIS CA, FREY CA, LENTZ MJ, ROTHERMEL J, BUCHWALD D, SHAVER JL. Self-reported sleep quality and fatigue correlates with actigraphy in midlife women with fibromyalgia. **Nursing Research**. v. 52, n. 3, p. 140-147, 2003.

LEAL-CERRO A, POVEDANO J, ASTORGA R, GONZALEZ M, SILVA H, GARCIA-PESQUERA F, CASANUEVA FF, DIEGUEZ C. The growth hormone (GH)-releasing hormone – GH – insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** v. 84, n. 9, p. 3378-3381, 1999.

LENTZ MJ; LANDIS CA; ROTHERMEL J; SHAVER JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. **Journal of Rheumatology**. v.26, n. 7, p.1586-1592, 1999.

LESSARD JA, RUSSEL IJ. **Fibrositis/Fibromyalgia in private rheumatology practice: systematic analysis of a patient data base**. In: HYDE BM, GOLDESTINE J, LEVINE P. editors. The clinical and scientific basis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Ottawa: Nightingale Research Foundation; 1992.

LEVEILLE SG; ZHANG Y; MCMULLEN W; KELLY-HAYES M; FELSON DT. Sex differences in musculoskeletal pain in older adults. **Pain**. v. 116, n. 3, p. 332-338, 2005.

LOEVINGER BL, MULLER D, ALONSO C, COE CL. Metabolic syndrome in women with chronic pain. **Metabolism**. v. 56, n. 1, p. 87-93, 2007.

LOHMAN, ROCHE, MARTOREL, 1988 LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTOREL, R. **Anthropometrics standartization reference manual**. Human Kinetics, Illinois, 1988.

LOH HH, TSENG LF, WEI E, LI CH. Beta-endorphin is a potent analgesic agent. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 73, n. 8, p. 2895-2898, 1976.

LOWE JC, CULLUM ME, GRAF JRLH, YELLIN J: Mutations in the c-erbA beta 1 gene: do they underlie euthyroid fibromyalgia? **Medical Hypotheses**. v. 48, n. 2, p. 125-135, 1997(a).

LOWE JC, GARRISON RL, REICHMAN AJ, YELLIN J, THOMPSON M, KAUFMAN D. Effectiveness and safety of T3 (triiodothyronine) therapy for euthyroid fibromyalgia: a double-blind placebo-controlled response-driven crossover study. **Clinical Bulletin Myofascial Therapy**. v. 2, n. 2/3, p. 71-88, 1997(b)

MALYAK, M. **Fibromialgia**. In: WEST, S. G. Segredos em reumatologia. Porto Alegre: Artmed, 2001

MARCUS DA. Obesity and the impact of chronic pain. **The Clinical Journal of Pain**. v. 20, n. 3, p. 186-191, 2004.

MARQUES AM. **Qualidade de vida de indivíduos com fibromialgia: poder de discriminação dos instrumentos de avaliação**. [Tese]. São Paulo (SP). Universidade de São Paulo, 2004.

MARTINEZ JE, CRUZ CG, ARANTA C, LAGOA LA, BOULOS FC. Estudo qualitativo da percepção das pacientes sobre fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 42, n. 1, p. 30-36, 2002.

MCCRACKEN LM; IVERSON GL. Disrupted sleep patterns and daily functioning in patients with chronic pain. **Pain Research & Management** . v. 7, n. 2, p. 75-9, 2002.

MOLDOFSKY H, SCARISBRICK P, ENGLAND R, SMYTHE H. Musculoskeletal symptoms and nonREM sleep disturbance in patients with fibrositis syndrome and healthy subjects. **Psychosomatic Medicine**. v. 37, n. 4, p. 341-351, 1975.

MOLDOFSKY H, SCARISBRICK P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. **Psychosomatic Medicine**. v. 38, n. 1, p. 35-44, 1976.

MOLDOFSKY H. Sleep and pain. **Sleep Medicine Reviews**. v. 5, n. 5, p. 387-398, 2001.

MOLDOFSKY H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. **Rheumatic diseases clinics of North America**. v. 28, n. 3, p. 353-365, 2002.

MOLDOFSKY H. The significance of the sleeping e waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. **Joint Bone Spine**. v. 75, n. 4, p. 397-402, 2008(a)

MOLDOFSKY H. The Significance, Assessment, and Management of Nonrestorative Sleep in Fibromyalgia Syndrome. **CNS spectrums**. v. 13, n. 3 (Suplemento 5), p. 22-26, 2008(b)

MONROE PJ; HAWRANKO AA; SMITH DL; SMITH DJ. Biochemical and pharmacological characterization of multiple beta-endorphinergic antinociceptive systems in the rat periaqueductal gray. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v. 276, n. 1, p. 65-73, 1996.

MORK PJ; VASSELJEN O; NILSEN TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trondelag Health Study. **Arthritis Care & Research (Hoboken)**. v. 62, n. 5, p. 611-617, 2010.

MOTA GR, ZANESCO A. Leptina, Ghrelina e Exercício Físico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v. 51, n. 1, p. 25-33, 2007.

MOTIVALA SJ; TOMIYAMA AJ; ZIEGLER M; KHANDRIKA S; IRWIN MR. Nocturnal levels of ghrelin and leptin and sleep in chronic insomnia. **Psychoneuroendocrinology**. v. 34, n. 4, p. 540-545, 2009.

NAKAZATO M; MURAKAMI N; DATE Y; KOJIMA M; MATSUO H; KANGAWA K; MATSUKURA S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature**. v. 409, n. 6817, p. 194-198, 2001.

NEUMAN L, LERNER E, GLAZER Y, BOLOTIN A, SHEFER A, BUSKILA D. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. **Clinical Rheumatology**. v. 27, n. 12, p. 1543-1547, 2008.

OBAL JR F, ALT J, TAISHI P, GARDI J, KRUEGER JM. Sleep in mice with nonfunctional growth hormone-releasing hormone receptors. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**. v. 284, n. 1, p. R131-139, 2003.

OKIFUJI A, BRADSHAW DH, OLSON C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. **Clinical Rheumatology**. v. 28, n. 4, p. 475-478, 2009.

OKIFUJI A, DONALDSON GW, BARCK L, FINE PG. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. **Pain**. v. 11, n. 12, p. 1329-1337, 2010.

OLDER SA, BATTAFARANO DF, DANNING CL, WARD JA, GRADY EP, DERMAN S, RUSSELL IJ. The effects of delta wave sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulinlike growth factor I. **Journal of Rheumatology**. v. 25, n. 6, p. 1180-1186, 1998.

ONEN SH, ONEN F, COURPRON P, DUBRAY C. How pain and analgesics disturb sleep. **The Clinical Journal of Pain**. v. 21, n. 5, p. 422-431, 2005.

OSORIO CD, GALLINARO AL, LORENZI-FILHO G, LAGE LV Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Journal of Rheumatology**. v. 33, n. 9, p. 1863-1865, 2006.

OTERO M, NOGUEIRAS R, LAGO F, MEIJIDE J, AMARELO J, MERA A, GOMEZ-REINO J, GUALILLO O. Ghrelin plasmatic levels in patients with fibromyalgia. **Rheumatology International**. v. 25, n. 1, p. 6-8, 2005.

OTTO B; CUNTZ U; FRUEHAUF E; WAWARTA R; FOLWACZNY C; RIEPL RL; HEIMAN ML; LEHNERT P; FICHTER M; TSCHOP M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. **European Journal of Endocrinology**. v. 145, n. 5, p. 669-673, 2001.

OZGOCMEN S, ARDICOGLU O. Lipid profile in patients with fibromyalgia and myofascial pain syndromes. **Yonsei Medical Journal**. v.41, n. 5, p. 541-545, 2000.

PEREA, DCBNM. Fibromialgia: epidemiologia, diagnóstico, fisiopatologia e tratamento fisioterápico. **Fisioterapia Brasil**. v. 4, n. 4, p. 282-288, 2003.

PERELLO M, SPINEDI E. Aspectos neuroendocrinos de la obesidad. **Medicina (B Aires)**. v. 64, n. 3, p. 257-264, 2004.

PERLIS ML, GILES DE, BOOTZIN RR, DIKMAN ZV, FLEMING GM, DRUMMOND SP, ROSE MW. Alpha sleep and information processing, perception of sleep, pain, and arousability in fibromyalgia. **The International Journal of Neuroscience**. v. 89, n. 3-4, p. 265-280, 1997.

PICAVET HS; SCHOUTEN JS. Musculoskeletal pain in the Netherlands: prevalences, consequences and risk groups, the DMC(3)-study. **Pain**. v.102, n. 1/2, p.167-178, 2003

PROVENZA JR, POLLACK DF, MARTINEZ, JE PAIVA ES, HELFENSTEIN M, HEYMANN R, MATOS JMC, SOUZA EJ. Projeto Diretrizes: Fibromialgia. **Sociedade Brasileira de Reumatologia**. 2004.

RAIMUNDO VM, PATO TR Estudo do perfil lipídico de pacientes com fibromialgia. **Acta Fisiátrica**. v.15, n. 2, p. 87-91, 2008.

RAO MN, BLACKWELL T, REDLINE S, STEFANICK ML, ANCOLI-ISRAEL S, STONE KL+ OSTEOPOROTIC FRACTURES IN MEN (MROS). Study Group Association between sleep architecture and measures of body composition. **Sleep**. v. 32, n. 4, p. 483-490, 2009.

RECHTSCHAFFEN A, KALES A. **Manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects**. Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, Los Angeles, 1968.



RIEDIGER T, TRAEBERT M, SCHMID HA, SCHEEL C, LUTZ TA, SCHARRER E. Site-specific effects of ghrelin on the neuronal activity in the hypothalamic arcuate nucleus. **Neuroscience Letters**. v. 341, n. 2, p. 151-155, 2003.

ROIZENBLATT S, MOLDOFSKY H, BENEDITO-SILVA AA, TUFIK S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**. v. 44, n. 1, p. 222-230, 2001.

ROMERO CEM, ZANESCO A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Revista de Nutrição**. v. 19, n. 1, p. 101-104, 2006.

ROSENHAGEN MC, UHR M, SCHUSSLER P, STEIGER A. Elevated plasma ghrelin levels in night-eating syndrome. **American Journal of Psychiatry**. v. 162, n. 4, p. 813, 2005.

RUSSEL IJ. **The Clinical and scientific basis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome**. Ottawa: nightingale research foundation, 1992.

RUSSEL, IJ, ORR, MD, LITTMAN B, VIPRAIO GA, ALBOUKREK D, MICHALEK JE, LOPEZ Y, MACKILLIP F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. **Arthritis & Rheumatism**. v.37, n. 11, p. 1593-1601, 1994.

RUSSEL IJ. Neurochemical patogenesis of Fibromyalgia Syndrome. **Journal of Musculoskeletal Pain**. v. 4, n. 1/2, p. 61-92, 1996.

RUSSEL J. Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. **The American Journal of The Medical Sciences**; v. 315, n. 6, p. 377-384, 1998.

RUXTON GD. The unequal variance *t*-test is an underused alternative to Student's *t*-test and the Mann–Whitney *U* test. **Behavioral Ecology**. v. 17, n. 4, p. 688-690, 2006.

SANTOS RV; TUFIK S; DE MELLO MT. Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? **Sleep Medicine Reviews**. v. 11, n. 3, p. 231-239, 2007.

SARZI-PUTTINI P, RIZZI M, ANDREOLI A, PANNI B, PECIS M, COLOMBO S, TURIEL M, CARRABBA M, SERGI M. Hypersomnolence in fibromyalgia syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**. v. 20, n. 1, p. 69-72, 2002.

SCHMID SM; HALLSCHMID M; JAUCH-CHARA K; BORN J; SCHULTES B. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. **Journal of Sleep Research**. v. 17, n. 3, p. 331-334, 2008.

SCHMID SM; HALLSCHMID M; JAUCH-CHARA K; WILMS B; BENEDICT C; LEHNERT H; BORN J; SCHULTES B. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 90, n. 6, p. 1476-1482, 2009.

SCHUSSLER P, UHR M, ISING M, SCHMID D, WEIKEL J, STEIGER A. Nocturnal ghrelin levels – relationship to sleep EEG, the levels of growth hormone, ACTH and cortisol – and gender differences. **Journal of Sleep Research**. v. 14, n. 4, p. 329-336, 2005.

SCHUSSLER P, UHR M, ISING M, WEIKEL JC, SCHMID DA, HELD K, MATHIAS S, STEIGER A. Nocturnal ghrelin, ACTH, GH and cortisol secretion after sleep deprivation in humans. **Psychoneuroendocrinology**. v. 31, n. 8, p. 915-923, 2006.

SENNA ER, BARROS ALP, SILVA EO, COSTA IF, PEREIRA LVB, CICONELLI RM, FERRAZ MB. Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach. **Journal of Rheumatology**. v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

SEOANE LM, LOPEZ M, TOVAR S, CASANUEVA FF, SENARIS R, AND DIEGUEZ C. Agouti-related peptide, neuropeptide Y, and somatostatin-producing neurons are targets for ghrelin actions in the rat hypothalamus. **Endocrinology** v. 144, n. 2, p. 544-551, 2003.

SERGI M, RIZZI M, BRAGHIROLI A, SARZI PUTTINI P, GRECO M, CAZZOLA M, ANDREOLI A. Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. **The European Respiratory Journal**. v. 14, n. 1, p. 203-208, 1999.

SHIMBARA T, MONDAL MS, KAWAGOE T, TOSHINAI K, KODA S, YAMAGUCHI H, DATE Y, NAKAZATO M. Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion. **Neuroscience letters**. v. 369, n. 1, p. 75-79, 2004.

SHINTANI M, OGAWA Y, EBIHARA K, AIZAWA-ABE M, MIYANAGA F, TAKAYA K, HAYASHI T, INOUE G, HOSODA K, KOJIMA M, KANGAWA K, AND NAKAO K. Ghrelin, and endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. **Diabetes**. v. 50, n. 2, p. 227-232, 2001.

SIBILIA V; LATTUADA N; RAPETTI D; PAGANI F; VINCENZA D; BULGARELLI I; LOCATELLI V; GUIDOBONO F; NETTI C. Ghrelin inhibits inflammatory pain in rats: involvement of the opioid system. **Neuropharmacology**. v. 51, n. 3, p. 497-505, 2006.

SIEGEL JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 10, n. 10, p. 747-753, 2009.

SILBER MH, ANCOLI-ISRAEL S, BONNET MH, CHOKROVERTY S, GRIGG-DAMBERGER MM, HIRSHKOWITZ M, KAPEN S, KEENAN SA, KRYGER MH, PENZEL T, PRESSMAN MR, IBER C. The visual scoring of sleep in adults. **Journal of Clinical Sleep Medicine**. v. 3, n. 2, p. 121-131, 2007.

SMITH MT; EDWARDS RR; MCCANN UD; HAYTHORNTHWAITE JA. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. **Sleep**. v. 30, n. 4, p. 494-505, 2007.

SIMMS RW. Fibromyalgia syndrome: current concepts in pathophysiology, clinical features and management. **Arthritis Care & Research**. v.9, n. 4, p. 315-328, 1996.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 77, n. suplemento 3, p. 1-48, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. [2010 Dez 15] Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf>.

SOUZA, JOSÉ CARLOS; MAGNA, LUÍS ALBERTO. Sonolência excessiva diurna e uso de hipnóticos em idosos. **Revista de Psiquiatria Clínica (São Paulo)**. v. 30, n. 3, p. 80-85, 2003.

SPIEGEL, K., TASALI, E., PENEV, P., VAN CAUTER, E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. **Annals Internal Medicine**. v. 141, n. 11, p. 846-850, 2004.

STAUD R, PRICE DD, ROBINSON ME. The provisional diagnostic criteria for fibromyalgia: one step forward, two steps back: comment on the article by Wolfe et al. **Arthritis Care & Research (Hoboken)**. v. 62, n. 11, p. 1675-1676, 2010.

STEIGER A. Neurochemical regulation of sleep. **Journal of Psychiatric Research**. v. 41, n. 7, p. 537-552, 2007.

STISI S, CAZZOLA M, BUSKILA D, SPATH M, GIAMBERARDINO MA, SARZI-PUTTINI P, ARIOLI G, ALCIATI A, LEARDINI G, GORLA R, MARSICO A, CECCHERELLI F, BAZZICHI L, CARIGNOLA R, GRACEY RH, SALAFFI F, MARINANGELI F, TORTA R, DI FRANCO M, BIASI G, CASSISI G, CASALE R, ALTOMONTE L, ATZENI F; ITALIAN FIBROMYALGIA NETWORK.. Etiopathogenetic mechanisms of fibromyalgia syndrome. **Reumatismo**. v. 60, Suplemento 1, p. 25-35, 2008.

STUIFBERGEN AK, PHILLIPS L, CARTER P, MORRISON J, TODD A. Subjective and objective sleep difficulties in women with fibromyalgia syndrome. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**. v. 22, n. 10, p. 548-556, 2010.

TAHERI S, LIN L, AUSTIN D, YOUNG T, MIGNOT E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. **PLoS Medicine**. v. 1, n. 3, p. e62, 2004.

TAHERI S. The link between short sleep duration and obesity: we should recommend more sleep to prevent obesity. **Archives of Disease in Childhood**. v. 91, n. 1, p. 881-884, 2006.

TANDER B, ATMACA A, ALIYAZICIOGLU Y, CANTURK F. Serum ghrelin levels but not GH, IGF-1 and IGFBP-3 levels are altered in patients with fibromyalgia syndrome. **Joint Bone Spine**. v. 74, n. 5, p. 477-481, 2007.

THEANDER-CARRILLO, C., P. WIEDMER, P. CETTOUR-ROSE, *et al.* 2006. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 116, n. 7, p. 1983-1993, 2006.

THOMAS, NELSON e SILVERMAN, 2007 THOMAS, J.R.; NELSON, J.K.; SILVERMAN, S.J. **Métodos de pesquisa em atividade física**. 5. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2007.

THOMPSON EN. Diagnostic criteria for fibromyalgia: comment on the article by Wolfe et al. **Arthritis Care & Research (Hoboken)**. v. 62, n. 11, p. 1674-1675, 2010.

TIMO-IARIA, César. **Comportamentos. Fisiologia básica**. Ed. M.M. Aires. Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 1983

TISHLER M, SMORODIN T, VAZINA-AMIT M, RAMOT Y, KOFFLER M, FISHEL B. Fibromyalgia in diabetes mellitus. **Rheumatology International**. v. 23, n. 4, p. 171-173, 2003.

TOGO F, NATELSON BH, CHERNIACK NS, FITZGIBBONS J, GARCON C, RAPOPORT DM. Sleep structure and sleepiness in chronic fatigue syndrome with or without coexisting fibromyalgia. **Arthritis Research & Therapy**. v. 10, n. 3, p. R56, 2008.

TOLLE V; BASSANT MH; ZIZZARI P; POINDESSOUS-JAZAT F; TOMASETTO C; EPELBAUM J; BLUET-PAJOT MT. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. **Endocrinology**. v. 143, n. 4, p. 1353-1361, 2002.

TRAYHURN P, BING C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**. v. 361, n. 1471, p. 1237-1249, 2006.

TSCHOP M, SMILEY DL, HEIMAN ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. **Nature**. v. 407, n. 6806, p. 908-913, 2000.

VAN CAUTER E, LATTI F, NEDELTCHEVA A, SPIEGEL K, LEPROULT R, VANDENBRIL C, WEISS R, MOCKEL J, LEGROS JJ, GEORGES COPINSCHI G. Reciprocal interactions between the GH axis and sleep. **Growth Hormone & IGF Research**. v. 14, n. suplemento A, p. S10-S17, 2004.

VAN DER LELY AJ, TSCHOP M, HEIMAN ML, GHIGO E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. **Endocrine Reviews**. v. 25, n. 3, p. 426-457, 2004.

VANDERSCHUEREN S, VAN WAMBEKE P, MORLION B. Fibromyalgia: do not give up the tender point count too easily: comment on the article by Wolfe et al. **Arthritis Care & Research (Hoboken)**. v. 62, n. 11, p. 1675, 2010.

VERGNANO AM, FERRINI F, SALIO C, LOSSI L, BARATTA M, MERIGHI A. The gastrointestinal hormone ghrelin modulates inhibitory neurotransmission in deep laminae of mouse spinal cord dorsal horn. **Endocrinology**. v. 149, n. 5, p. 2306-2312, 2008.

VIERHAPPER H, HEINZE G, NOWOTNY P, BIEGLMAYER C. Leptin and the control of obesity. **Metabolism**. v. 52, n. 3, p. 379-381, 2003.

VORONA RD, WINN MP, BABINEAU TW, ENG BP, FELDMAN HR, WARE JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. **Archives of Internal Medicine**. v. 165, n. 1, p. 25-30, 2005.

WATANABE M, KIKUCHI H, TANAKA K, TAKAHASHI M. Association of short sleep duration with weight gain and obesity at 1-year follow-up: a large-scale prospective study. **Sleep**. v. 33, n. 2, p. 161-167, 2010.

WEBB R; BRAMMAH T; LUNT M; URWIN M; ALLISON T; SYMMONS D. Prevalence and predictors of intense, chronic, and disabling neck and back pain in the UK general population. **Spine (Philadelphia, Pa, 1986)** . v. 28, n. 11, p. 1195-1202, 2003.

WEIKEL JC, WICHNIAK A, ISING M, BRUNNER H, FRIESS E, HELD K, MATHIAS S, SCHMID DA, UHR M, STEIGER A. Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**. v. 284, n. 2, p. E407-415, 2003.

WELCH BL. The significance of the difference between two means when the population variances are unequal. **Biometrika**. v. 29, n. 3-4, p. 350-362, 1938.

WIJNHOFEN HAH, DE VET HCW, PICALET SJ. Explaining sex differences in chronic musculoskeletal pain in a general population. **Pain**. v. 124, n.1/2, p. 158-166, 2006.

WILLERSON JT, RIDKER PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Circulation**. v. 109, n. 2, p. 2-10, 2004.

WOLAK T, WEITZMAN S, HARMAN-BOEHM I, FRIGER M, SUKENIK S. Prevalence of fibromyalgia in type 2 diabetes mellitus. **Harefuah**. v. 140, n. 11, p. 1006-1009, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the total epidemic. **Report of a WHO consultation group**. Geneva: WHO; 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic - report of a WHO consultation on obesity. Geneva: **World Health Organization Technical Report Series**. 2000; 894(i-xii):1-253

WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB, BENNET RM, BOMBARDIER C, GOLDENBERG DL, TUGWELL P, CAMPBELL SM, ABELES M, CLARK P, FAM A G, FARBER SJ, FIECHTNER JJ, FRANKLIN CM, GATTER RA, HAMATY D, LESSARD J, LICHTBROUN AS, MASI AT, MACCAIN GA, REYNOLDS WJ, ROMANO TJ, RUSSELL IJ, SHEON, RP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. **Arthritis & Rheumatism**, v. 33, n. 2, p. 160-172, 1990.

WOLFE F, AARFLOT T, BRUSSGAARD D, HENRIKSSON KG, LITTLEJOHN G, MOLDOFSKY H, et al. Fibromyalgia and disability. Report of the Moss International Working Group on medico-legal aspects of chronic widespread musculoskeletal pain complaints and fibromyalgia **Scandinavian Journal of Rheumatology**. v. 24, n. 2, p. 112-118, 1995.

WOLFE F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. **Annals of The Rheumatic Diseases**, v. 56, n. 4, p. 268-271, 1997.

WOLFE F, CLAUW DJ, FITZCHARLES MA, GOLDENBERG DL, KATZ RS, MEASE P, RUSSELL AS, RUSSELL IJ, WINFIELD JB, YUNUS MB. The American College of

Rheumatology: preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care & Research (Hoboken)**. v. 62, n. 5, p. 600-610, 2010.

WREN AM; SMALL CJ; WARD HL; MURPHY KG; DAKIN CL; TAHERI S; KENNEDY AR; ROBERTS GH; MORGAN DG; GHATEI MA; BLOOM SR The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. **Endocrinology**. v. 141, n. 11, p. 4325-4328, 2000.

WREN AM; SEAL LJ; COHEN MA; BRYNES AE; FROST GS; MURPHY KG; DHILLO WS; GHATEI MA; BLOOM SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 86, n. 12, p. 5992, 2001.

WREN AM, SMALL CJ, FRIBBENS CV, NEARY NM, WARD HL, SEAL LJ, GHATEI MA, AND BLOOM SR. The hypothalamic mechanisms of the hypophysiotropic action of ghrelin. **Neuroendocrinology**. v. 76, n. 5, p. 316-324, 2002

YANMAZ MN, MERT M, KORKMAZ M. The prevalence of fibromyalgia syndrome in a group of patients with diabetes mellitus. **Rheumatology International**. [Epub ahead of print, Jan. 8.]. 2011.

YUNUS MB, MASI AT, CALABRO JJ, MILLER KA, FEIGENBAUM SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. **Seminars in Arthritis & Rheumatism**, v.11, n. 1, p.151-171, 1981.

YUNUS MB. Diagnosis, etiology, and management of fibromyalgia syndrome: update. **Comprehensive Therapy**. v. 14, n. 4, p. 8-20, 1988.

YUNUS MB. Psychological aspects of Fibromyalgia Syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. **Baillière's Clinical Rheumatology**. v. 8, n. 4, p. 811-837, 1994.

YUNUS MB; INANICI F; ALDAG JC; MANGOLD RF Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. **Journal of Rheumatology**. v. 27, n. 2, p. 485-490, 2000.

YUNUS MB, ARSLAN S, ALDAG JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. **Scandinavian Journal of Rheumatology**. v. 31, n. 1, p. 27-31, 2002.

YUSUF, S., HAWKEN, S., OUNPUU, S., BAUTISTA, L., FRANZOSI, M.G., COMMERFORD, P., LANG, C.C., RUMBOLDT, Z., ONEN, C.L., LIU, L.S., TANOMSUP, S., WANGAI, P., RAZAK, F., SHARMA, A.M., ANAND, S.S. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a casecontrol study. **Lancet**. v. 366, n. 9497, p. 1640-1649, 2005

ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue," **Nature**. v. 372, n. 6505, p. 425-432, 1994.

ZIGMAN JM, JONES JE, LEE CE, SAPER CB, ELMQUIST JK. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and mouse brain. **The Journal of Comparative Neurology**. v. 494, n. 3, p. 528-548, 2006.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TÍTULO DO PROJETO:** PARÂMETROS METABÓLICOS, ESTRESSE, SONO, DOR E EXCESSO DE PESO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA

**INVESTIGADORES:** Prof. Msd. Diogo Homann, Fisioterapeuta Msd □ Chris Andressey Breda

**LOCAL DA PESQUISA 1:** Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR  
**Endereço:** Rua Gal Carneiro, 111. Centro. **Telefone:** (41) 3333-3333.

**LOCAL DE PESQUISA 2:** Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná.  
**Endereço:** Rua Coração de Maria, 92. Jardim Botânico. **Telefone:** (41) 3360-4325.

Você está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa. Este termo de consentimento livre e esclarecido tem informações para ajudá-lo a decidir se irá participar deste estudo. Leve o tempo que necessitar, leia este termo cuidadosamente, e se tiver qualquer dúvida, pergunte ao pesquisador ou à equipe envolvida na pesquisa.

#### OBJETIVO DA PESQUISA:

O objetivo desta pesquisa é investigar possíveis associações entre sono, excesso de peso e anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome da fibromialgia (SFM).

#### POR QUÊ?

A SFM é caracterizada por dores crônicas (mais de três meses consecutivos) e generalizadas na musculatura esquelética que podem interferir na qualidade do sono. O excesso de peso, característico desta síndrome, é um fator agravante da péssima qualidade do sono e causa um importante impacto na sua qualidade de vida.

#### QUEM NÃO PODE PARTICIPAR NESTE MOMENTO:

- Homens.
- Mulheres acima de 55 anos.
- Mulheres sem o diagnóstico de Fibromialgia pelo ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR.
- No caso do grupo controle: Apresentar o diagnóstico de fibromialgia.
- Quem não assinar este termo de consentimento.
- Apresentar índice de massa corporal  $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$ .
- Apresentar distúrbios da tireóide não controlados.
- Apresentar doenças coronárias, pulmonares, neurológicas ou reumáticas não tratadas.
- Apresentar qualquer tipo de lesão ou alteração osteomuscular (ex.: hérnia discal, alterações na articulação do joelho) que limite na realização de atividades físicas.

#### AVALIAÇÕES QUE SERÃO REALIZADAS:

Se você participar deste experimento, será avaliado quanto as suas condições clínicas, através de uma entrevista que busca relembrar todos os fatos que se relacionam com a sua doença. Serão medidos o peso, altura, cintura abdominal além da realização de dosagens bioquímicas (HDL, LDL, Colesterol Total, Triglicerídeos, Insulina, Glicose e Grelina) para verificação do perfil metabólico. Serão aplicados também questionários para investigar questões relacionadas a sua qualidade de vida, ao sono, nível socioeconômico, capacidade funcional e nível de atividade física. As pacientes que aceitarem participar também deverão usar um acelerômetro de pulso (actímetro) durante uma semana para avaliar alguns parâmetros relacionados ao sono.



**BENEFÍCIOS COM A PESQUISA:**

Os resultados dessa pesquisa trarão benefício direto à sua saúde, porque será avaliado o impacto da fibromialgia sobre o metabolismo das pacientes que sofrem desta síndrome.

**PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:**

- Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.
- Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo. Todas as despesas necessárias para realização da pesquisa (exames, avaliações, etc.) são de responsabilidade dos pesquisadores.
- Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo. Embora não seja esperado, caso você tenha algum problema e não possa ir ao trabalho ou outro compromisso, você receberá um atestado médico para justificar a sua falta.

**OS DADOS SÃO MANTIDOS DE FORMA CONFIDENCIAL:**

Os Investigadores responsáveis pelo estudo e toda a equipe irão coletar as suas informações. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, a sua identidade não será revelada em qualquer circunstância. Você tem direito de acesso aos dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com os pesquisadores do estudo.

**DÚVIDAS:**

Se você tiver alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do avaliado, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar os Investigadores do estudo (**Diogo Homann (41) 3360-4326**). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: (41) 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

**CONSENTIMENTO:**

Eu li e discuti com os investigadores responsáveis pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas e eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

---

 NOME DO PACIENTE

---

 ASSINATURA

---

 DATA

---

 NOME DO INVESTIGADOR  
(Pessoa que tomou o TCLE)

---

 ASSINATURA

---

 DATA

# APÊNDICE B

**TABELA 8 - CORRELAÇÃO DA VARIÁVEL GRELINA ACILADA COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO**

	Pacientes	Controles
	Grelina Acilada	Grelina Acilada
Idade	-0,08	-0,07
Nível econômico - ABEP	0,37	-0,07
Massa Corporal	-0,44	-0,56*
Estatura	-0,24	0,04
IMC	-0,33	-0,65**
CC	-0,40	-0,61*
CQ	-0,20	-0,50*
RCQ	-0,37	-0,47
PAS	-0,54*	-0,48
PAD	-0,37	-0,24
TSH	-0,45	-0,08
Glicose	-0,18	-0,46
Insulina	-0,39	-0,39
Colesterol	-0,34	0,06
Triglicérides	-0,42	-0,04
HDL-c	-0,14	0,12
LDL-c	-0,16	-0,25
VLDL-c	-0,42	-0,04
PCR-us	-0,20	-0,32
Adiponectina	-0,22	-0,04
Leptina	-0,16	-0,53*
TP	-0,08	-0,15
Dor Média	-0,67**	-0,06
Dor Geral	-0,67**	-0,17
Epworth	0,14	0,22
Pittsburgh	-0,20	-0,29
HO	-0,21	-0,50*
NAF (total)	0,04	-0,16
Hora de dormir	0,12	0,49
Meia fase de sono	-0,08	0,48
Hora de acordar	-0,15	0,20
Tempo na cama	-0,38	-0,14
Atividade média noturna	-0,14	-0,32
Duração de sono	-0,21	0,01
Eficiência de sono	0,23	0,20
Tempo acordado	-0,35	-0,20
Índice de fragmentação de sono	-0,32	0,05
Número de despertares noturnos	-0,46	0,05

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$

## APÊNDICE C

**TABELA 9** - CORRELAÇÃO DA VARIÁVEL *TENDER POINTS* COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO

	Pacientes	Controles
	TP	TP
Idade	-0,31	0,22
Nível econômico - ABEP	-0,31	-0,22
Massa Corporal	-0,13	-0,01
Estatura	0,06	-0,39
IMC	-0,16	0,12
CC	-0,22	0,01
CQ	-0,37	0,09
RCQ	-0,02	-0,20
PAS	-0,16	0,03
PAD	-0,31	-0,08
TSH	-0,11	0,27
Glicose	-0,17	0,45
Insulina	-0,06	-0,03
Colesterol	-0,49*	0,19
Triglicérides	0,38	-0,06
HDL-c	0,16	0,36
LDL-c	-0,61**	-0,06
VLDL-c	0,38	-0,06
PCR-us	-0,50*	-0,38
Adiponectina	0,34	0,54
Leptina	-0,25	0,37
Grelina	-0,08	-0,10
Dor média	0,22	-0,19
Dor geral	0,14	0,33
Epworth	-0,01	-0,39
Pittsburgh	0,35	-0,05
HO	-0,07	0,52*
NAF (total)	0,39	0,08
Hora de dormir	0,25	-0,18
Meia fase de sono	0,13	-0,30
Hora de acordar	-0,01	-0,51*
Tempo na cama	-0,25	-0,61*
Atividade média noturna	-0,24	0,12
Duração de sono	-0,04	-0,49
Eficiência de sono	0,27	0,11
Tempo acordado	-0,35	-0,14
Índice de fragmentação de sono	-0,37	-0,24
Número de despertares noturnos	-0,38	-0,52*

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$

## APÊNDICE D

**TABELA 10 - CORRELAÇÕES DAS VARIÁVEIS DOR MÉDIA E DOR GERAL COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO**

	Pacientes		Controles	
	Dor Média	Dor Geral	Dor Média	Dor Geral
Idade	0,31	0,18	0,09	0,22
Nível econômico - ABEP	-0,33	-0,33	-0,24	-0,50*
Massa Corporal	0,21	0,35	0,07	-0,13
Estatutura	0,06	0,12	-0,04	-0,33
IMC	0,22	0,34	0,03	-0,01
CC	0,23	0,45	0,29	0,16
CQ	0,04	0,12	0,11	0,01
RCQ	0,08	0,40	0,60*	0,38
PAS	0,33	0,53*	0,07	0,08
PAD	0,22	0,45	0,30	0,24
TSH	0,30	0,44	0,00	0,29
Glicose	0,05	0,12	0,23	0,60*
Insulina	0,28	0,18	0,09	-0,05
Colesterol	0,09	-0,07	0,43	0,03
Triglicérides	0,46	0,29	0,20	0,08
HDL-c	0,13	0,11	0,03	0,24
LDL-c	-0,07	-0,21	0,63*	0,12
VLDL-c	0,46	0,29	0,20	0,08
PCR-us	0,25	0,12	0,12	-0,07
Adiponectina	0,29	0,33	0,42	0,61
Leptina	-0,07	-0,10	0,14	0,32
Grelina	-0,67**	-0,67**	-0,08	-0,17
TP	0,22	0,14	-0,19	0,33
Epworth	-0,11	-0,03	-0,14	-0,22
Pittsburgh	0,34	0,34	-0,17	-0,13
HO	-0,09	0,01	0,29	0,57*
NAF (total)	-0,03	-0,10	0,59*	0,56*
Hora de dormir	0,04	0,07	-0,16	-0,25
Meia fase de sono	0,25	0,20	-0,14	-0,27
Hora de acordar	0,36	0,34	0,08	-0,26
Tempo na cama	0,42	0,32	0,56*	-0,01
Atividade média noturna	0,33	0,42	0,08	0,22
Duração de sono	0,04	-0,10	0,44	-0,13
Eficiência de sono	-0,35	-0,44	-0,23	-0,14
Tempo acordado	0,45	0,50*	0,40	0,11
Índice de fragmentação de sono	0,22	0,29	0,38	0,10
Número de despertares noturnos	0,33	0,34	0,55*	0,04

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$

## APÊNDICE E

**TABELA 11 - CORRELAÇÕES DAS VARIÁVEIS EPWORTH E PITTSBURGH COM AS OUTRAS VARIÁVEIS DO ESTUDO**

	Pacientes		Controles	
	Epworth	Pittsburgh	Epworth	Pittsburgh
Idade	-0,04	-0,20	-0,06	0,58*
Nível econômico - ABEP	-0,18	-0,46	0,27	0,02
Massa Corporal	0,04	0,12	0,01	0,24
Estatura	0,01	-0,11	0,26	-0,17
IMC	0,04	0,16	-0,01	0,45
CC	0,14	0,08	0,03	0,17
CQ	-0,01	-0,02	0,05	0,27
RCQ	0,24	0,11	-0,14	-0,16
PAS	-0,02	-0,09	0,00	0,44
PAD	-0,02	-0,01	0,24	0,33
TSH	0,45	0,14	-0,11	-0,38
Glicose	0,23	-0,07	-0,27	-0,02
Insulina	0,19	0,10	-0,26	0,11
Colesterol	-0,20	-0,28	-0,09	-0,37
Triglicérides	-0,26	0,23	0,08	0,14
HDL-c	0,53*	-0,44	0,09	-0,53*
LDL-c	-0,22	-0,20	0,08	-0,30
VLDL-c	-0,26	0,23	0,08	0,14
PCR-us	-0,45	0,23	-0,07	0,32
Adiponectina	0,11	-0,07	-0,20	-0,25
Leptina	0,16	-0,04	-0,11	0,01
Grelina	0,14	-0,20	0,35	-0,09
TP	-0,01	0,35	-0,39	-0,05
Dor média	-0,11	0,34	-0,14	-0,17
Dor geral	-0,03	0,34	-0,22	-0,13
Epworth	1,00	-0,02	1,00	0,18
Pittsburgh	-0,02	1,00	0,18	1,00
HO	-0,35	0,09	-0,14	0,20
NAF (total)	0,04	0,03	0,06	-0,12
Hora de dormir	0,28	0,66**	-0,05	-0,10
Meia fase de sono	0,07	0,64**	-0,05	-0,08
Hora de acordar	-0,07	0,57*	-0,01	-0,20
Tempo na cama	-0,43	-0,14	0,16	-0,14
Atividade média noturna	0,04	0,25	-0,29	0,20
Duração de sono	-0,45	-0,22	0,24	-0,38
Eficiência de sono	-0,25	-0,20	0,24	-0,15
Tempo acordado	0,17	0,19	-0,18	0,02
Índice de fragmentação de sono	0,05	0,01	-0,05	0,19
Número de despertares noturnos	-0,12	-0,10	0,12	0,07

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$

**ANEXOS**

**Anexo I****Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa**

Curitiba, 10 de agosto de 2010.

Ilmo (a) Sr. (a)  
**Diogo Homann**  
Neste

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "PARAMETROS METABOLICOS, ESTRESSE, SONO, DOR E EXCESSO DE PESO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 27 de julho de 2010. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

**CAAE: 0200.0.208.000-10**  
**Registro CEP: 2284.178/2010-07**

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

**Data para entrega do primeiro relatório: 10 de fevereiro de 2011.**

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

**Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

## Anexo II

### Escalas adaptadas dos novos critérios propostos para o diagnóstico de fibromialgia

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### ÍNDICE DE DOR GENERALIZADA

Diga em qual das áreas abaixo você sentiu dor na ultima semana e marque um X.

Frente

<b>Mandibula Direita</b>		<b>Mandibula Esquerda</b>	
<b>Braço Direito</b>		<b>Peito</b>	<b>Braço Esquerdo</b>
<b>Antebraço Direito</b>	<b>Abdomen</b>	<b>Antebraço Esquerdo</b>	
<b>Coxa Direita</b>		<b>Coxa Esquerda</b>	
<b>Perna Direita</b>		<b>Perna Esquerda</b>	

Costas

<b>Pescoço</b>		
<b>Ombro Esquerdo</b>	<b>Parte Superior das Costas</b>	<b>Ombro Direito</b>
<b>Parte Inferior das Costas</b>		
<b>Quadril / Glúteos Esquerdo</b>	<b>Quadril / Glúteos Direita</b>	

Pontuação: \_\_\_\_\_



## **ESCALA DE SEVERIDADE DOS SINTOMAS**

Para o sintoma relacionado abaixo, indique o nível de severidade do mesmo em relação à última semana.

### **FADIGA**

- 0 = Nenhum problema
- 1 = Problemas leves ou moderados, geralmente leve ou intermitente.
- 2 = Problemas moderados, frequentemente presentes e/ou a um nível moderado
- 3 = Problemas graves, difusivos, contínuos que perturbam sua vida.

### **ACORDAR/DESPERTAR NÃO-REPARADOR**

- 0 = Nenhum problema
- 1 = Problemas leves ou moderados, geralmente leve ou intermitente.
- 2 = Problemas moderados, frequentemente presentes e/ou a um nível moderado
- 3 = Problemas graves, difusivos, contínuos que perturbam sua vida.

### **PROBLEMAS COGNITIVOS**

- 0 = Nenhum problema
- 1 = Problemas leves ou moderados, geralmente leve ou intermitente.
- 2 = Problemas moderados, frequentemente presentes e/ou a um nível moderado
- 3 = Problemas graves, difusivos, contínuos que perturbam sua vida.

Considerando os sintomas listados abaixo, indique se você tem:

Dor muscular, síndrome irritável do cólon, fadiga/cansaço, problemas de pensamento ou de recordação, fraqueza muscular, dor de cabeça, dor no abdômen, formigamento, tontura, insônia, depressão, constipação, dor na parte superior do abdômen, náusea, nervosismo, dor no peito, visão borrada, febre, diarreia, boca seca, comichão, chiado, fenômeno de Raynaud, urticária, zumbido nos ouvidos, vômitos, azia, úlceras, perda/alterações no paladar, apreensão/preocupação, olhos secos, falta de ar, perda de apetite, erupção cutânea, sensibilidade ao sol, dificuldades de ouvir, ferimentos ocorridos com facilidade, perda de cabelo, micção frequente, micção dolorosa, espasmos na bexiga.

- 0 = nenhum problema
- 1 = Alguns problemas
- 2 = Um numero moderado de sintomas
- 3 = Uma grande quantidade de sintomas

Pontuação: \_\_\_\_\_

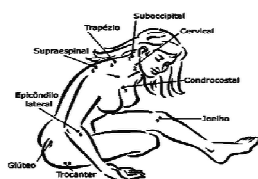
## Anexo III

## Diário dos Medicamentos Ingeridos

Nome: .....

Idade: .....

Marque um x referente ao dia em que você ingeriu o medicamento

[illegible]

## Anexo IV

### Características Socioeconômicas

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### ESTADO CIVIL

( ) Solteira    ( ) Casada/Vivendo com o parceiro    ( ) Divorciada/Separada    ( ) Viúva

#### COR/ETNIA

Qual? \_\_\_\_\_

#### VOCÊ EXERCE ALGUMA PROFISSÃO NO MOMENTO

( ) Sim    ( ) Não    ( ) Estou afastada


Se sim, qual sua profissão e quantas horas por dia você trabalha? \_\_\_\_\_

Se não, qual sua profissão anterior? \_\_\_\_\_

#### NÍVEL EDUCACIONAL

( ) Analfabeto / Primário incompleto    ( ) Primário completo / Ginásial incompleto  
 ( ) Ginásial completo/ Colegial incompleto    ( ) Colegial completo / Superior incompleto  
 ( ) Superior completo    ( ) Pós-graduação

Assinale a quantidade de itens de acordo com cada bem que você possui.

Critério de Classificação Econômica Brasil	Posses de itens	Quantidade de itens				
		0	1	2	3	4 ou +
	Televisão em cores					
	Rádio					
	Banheiro					
	Automóvel					
	Empregada mensalista					
	Máquina de lavar					
	Videocassete e/ou DVD					
	Geladeira					
	Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)					
	<b>Grau de instrução do chefe de família</b>					
Analfabeto / Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª Série Fundamental	( )				
Primário completo/ Ginásio incompleto	Até 4ª Série Fundamental	( )				
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo	( )				
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo	( )				
Superior completo	Superior completo	( )				

OBRIGADO PELA COLABORAÇÃO!

**Anexo V****Avaliação da intensidade dolorosa retrospectiva semanal**

---

Nome: \_\_\_\_\_

**1 Qual foi a PIOR DOR que você sentiu nos últimos 7 dias ?**

Sem Dor \_\_\_\_\_ Dor Insuportável

**2 Qual foi a DOR MAIS FRACA que você sentiu nos últimos 7 dias?**

Sem Dor \_\_\_\_\_ Dor Insuportável

**3 Qual foi a MÉDIA DE DOR que você sentiu nos últimos 7 dias?**

Sem Dor \_\_\_\_\_ Dor Insuportável

**4 O quanto de DOR você está sentindo AGORA ?**

Sem Dor \_\_\_\_\_ Dor Insuportável

**Anexo VI****Modelo do Actimetro utilizado**

<http://www.ambulatory-monitoring.com>

## Anexo VII

### Diário do sono

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dia da Semana: \_\_\_\_\_

1. Que horas você foi deitar ontem? \_\_\_\_\_

2. Algum fator o fez dormir mais tarde do que o desejado? \_\_\_\_

3. Que horas você ficou com sono? \_\_\_\_\_

4. Como estava sua sonolência na hora que você foi dormir?

(1 – muito alerta, 9 – caindo de sono)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

5. Quanto tempo você levou para pegar no sono? \_\_\_\_\_

6. A que horas você acordou hoje? \_\_\_\_\_

7. Você acordou: ( ) Sozinho ( ) Despertador ou foi chamado

8. Quanto tempo levou para se sentir bem acordado? \_\_\_\_\_

9. Meia hora após acordar, como estava sua sonolência?

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

10. Você acordou mais cedo do que gostaria? \_\_\_\_\_

Obs: em cada um dos dias previstos da avaliação deve-se responder um questionário igual a esse sempre após o acordar.

## Anexo VIII

### ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH

As seguintes questões relacionam-se aos seus hábitos de sono durante o **ÚLTIMO MÊS**. Suas respostas deverão indicar a opção mais precisa para a maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda todas as questões.

- 1) Em que horário você costumava deitar-se para dormir? \_\_\_\_\_
- 2) Quanto tempo (em minutos), você levava para adormecer a cada noite? \_\_\_\_\_
- 3) Em que horário você costumava acordar pela manhã: \_\_\_\_\_
- 4) Quantas horas você conseguia dormir durante a noite? (pode ser diferente das horas passadas na cama) \_\_\_\_\_

5) Com que frequência você teve problemas de sono em virtude de:	Nenhuma vez	1 vez	2 vezes	3 ou mais vezes
a) Não conseguir dormir dentro de 30 minutos				
b) Acordar no meio da noite ou cedo da manhã				
c) Levantar para usar o banheiro				
d) Não conseguir respirar confortavelmente				
e) Tossir ou roncar muito alto				
f) Sentir muito frio				
g) Sentir muito calor				
h) Ter pesadelos				
i) Sentir dor				
j) Outras razões (qual?) _____				
6) Com que frequência você ingeriu medicamentos (prescritos ou não) para auxiliá-la a dormir?				
7) Com que frequência você teve problemas para permanecer acordada enquanto dirigia um automóvel, fazia suas refeições ou participava de atividades sociais?				

	Nenhuma	Pequena	Moderada	Muita indisposição
8) Sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias				

	Muito bom	Bom	Ruim	Muito Ruim
9) Em geral, como você classificaria a qualidade do seu sono?				

## Anexo IX

### ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

Situação	Nunca cochilaria	Pequena probabilidade de cochilar	Média probabilidade de cochilar	Grande probabilidade de cochilar
Sentado e lendo.	[0]	[1]	[2]	[3]
Assistindo TV.	[0]	[1]	[2]	[3]
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra).	[0]	[1]	[2]	[3]
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro.	[0]	[1]	[2]	[3]
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível.	[0]	[1]	[2]	[3]
Sentado conversando com alguém.	[0]	[1]	[2]	[3]
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool.	[0]	[1]	[2]	[3]
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos.	[0]	[1]	[2]	[3]

**Obrigado por sua cooperação!**



## Anexo X

### QUESTIONÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS MATUTINOS E VESPERTINOS

LABORATÓRIO DE CRONOBIOLOGIA HUMANA  
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA - SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Traduzido e adaptado de HORNE, J.A.; OSTBERG, O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. International Journal of Chronobiology, v.4, p. 97-110, 1976.

1. Leia com atenção cada questão antes de responder.
2. Responda todas as questões na ordem numérica.
3. Assinale apenas uma resposta para cada questão.
4. Responda a cada questão com toda a honestidade possível.
5. Se você quiser escrever algum comentário, faça-o em folha separada.
6. Suas respostas e os resultados são confidenciais.

Nome: \_\_\_\_\_

Fone: \_\_\_\_\_ e-mail: \_\_\_\_\_

1. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar seu dia, a que horas você se levantaria?



2. Considerando apenas seu bem-estar pessoal e com liberdade total de planejar sua noite, a que horas você se deitaria?



3. Até que ponto você depende do despertador para acordar de manhã?

Nada dependente ( )	Um pouco dependente ( )	Dependente ( )	Muito dependente ( )
------------------------	----------------------------	-------------------	-------------------------

4. Você acha fácil acordar de manhã?

Nada fácil ( )	Não muito fácil ( )	Razoavelmente fácil ( )	Muito fácil ( )
-------------------	------------------------	----------------------------	--------------------

5. Você se sente alerta durante a primeira meia hora depois de acordar?

Nada alerta ( )	Não muito alerta ( )	Razoavelmente alerta ( )	Muito alerta ( )
--------------------	-------------------------	-----------------------------	---------------------

6. Como é o seu apetite durante a primeira meia hora depois de acordar?

Muito ruim ( )	Não muito ruim ( )	Razoavelmente bom ( )	Muito bom ( )
-------------------	-----------------------	--------------------------	------------------

7. Durante a primeira meia hora depois de acordar você se sente cansado?

Muito cansada ( )	Não muito cansada ( )	Razoavelmente em forma ( )	Em plena forma ( )
----------------------	--------------------------	-------------------------------	-----------------------

8. Se você não tem compromisso no dia seguinte e comparando com sua hora habitual, a que horas você gostaria de ir deitar?

Nunca mais tarde ( )	Menos que uma hora mais tarde ( )	Entre uma e duas horas mais tarde ( )	Mais do que duas horas mais tarde ( )
-------------------------	--------------------------------------	--	--

9. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 07h00 às 08h00 da manhã, duas vezes por semana. Considerando apenas seu bem-estar pessoal, o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

Estaria em forma ( )	Estaria razoavelmente em forma ( )	Acharia isso difícil ( )	Acharia isso muito difícil ( )
-------------------------	---------------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------

10. A que horas da noite você se sente cansado e com vontade de dormir?



11. Você quer estar no máximo de sua forma para fazer um teste que dura duas horas e que você sabe que é mentalmente cansativo. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual desses horários você escolheria para fazer esse teste?

Das 8h às 10 horas ( )	Das 11h às 13 horas ( )	Das 15h às 17 horas ( )	Das 19h às 21 horas ( )
---------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------

12. Se você fosse deitar às 23:00 horas em que nível de cansaço você se sentiria?

Nada cansada ( )	Um pouco cansada ( )	Razoavelmente cansada ( )	Muito cansada ( )
---------------------	-------------------------	------------------------------	----------------------

13. Por alguma razão você foi dormir várias horas mais tarde do que é seu costume. Se no dia seguinte você não tiver hora certa para acordar, o que aconteceria com você?

Acordaria na hora de sempre, SEM SONO ( )	Acordaria na hora de sempre, COM SONO ( )	Acordaria na hora de sempre e dormiria novamente ( )	Acordaria mais tarde do que de costume ( )
--	--	---	---

14. Se você tiver que ficar acordado das 04:00 às 06:00 horas para realizar uma tarefa e não tiver compromissos no dia seguinte, o que você faria?

Só dormiria depois de realizar a tarefa ( )	Tiraria uma soneca antes da tarefa e dormiria depois ( )	Dormiria bastante antes e tiraria uma soneca depois ( )	Só dormiria antes de fazer a tarefa ( )
--	---	--	--

15. Se você tiver que fazer duas horas de exercício físico pesado e considerando apenas o seu bem-estar pessoal, qual destes horários você escolheria?

Das 8h às 10 horas ( )	Das 11h às 13 horas ( )	Das 15h às 17 horas ( )	Das 19h às 21 horas ( )
---------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------


16. Você decidiu fazer exercícios físicos. Um amigo sugeriu o horário das 22:00 às 23:00 horas, duas vezes por semana. Considerando apenas o seu bem-estar pessoal o que você acha de fazer exercícios nesse horário?

Estaria em forma ( )	Estaria razoavelmente em forma ( )	Acharia isso difícil ( )	Acharia isso muito difícil ( )
-------------------------	---------------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------

17. Suponha que você possa escolher o seu próprio horário de trabalho e que você deva trabalhar cinco horas seguidas por dia. Imagine que seja um serviço interessante e que você ganhe por produção. Qual o horário que você escolheria? (Marque a hora do início)

00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

00 01 02 03 04 05 06 07 08 09 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24



18. A que hora do dia você atinge seu melhor momento de bem-estar?

19. Fala-se em pessoas matutinas e vespertinas (as primeiras gostam de acordar cedo e dormir cedo, as segundas de acordar tarde e dormir tarde). Com qual desses tipo você se identifica?

Tipo matutino ( )	Mais matutino que vespertino ( )	Mais vespertino que matutino ( )	Tipo vespertino ( )
----------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	------------------------



## Anexo XI

### Questionário Internacional de Atividade Física

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Idade : \_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( ) Você trabalha de forma remunerada: ( ) Sim ( ) Não.  
 Quantas horas você trabalha por dia: \_\_\_\_ Quantos anos completos você estudou: \_\_\_\_  
 De forma geral sua saúde está: ( ) Excelente ( ) Muito boa ( ) Boa ( ) Regular ( ) Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **última semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

#### SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

- 1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?  
 ( ) Sim ( ) Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

- 1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, como parte do seu trabalho? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) nenhum - **Vá para a seção 2 - Transporte**.

- 1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) nenhum - **Vá para a questão 1f**

- 1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) nenhum - **Vá para a questão 2a.**

- 1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

- 2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) nenhum - **Vá para questão 2c**

- 2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana.

- 2c. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para a questão 2e.**

- 2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para a Seção 3.**

- 2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

### SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

**3a.** Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para questão 3b.**

**3b.** Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**3c.** Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para questão 3d.**

**3d.** Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**3e.** Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para a seção 4.**

**3f.** Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

#### SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na ultima semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

**4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente**, em quantos dias da ultima semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu tempo livre?

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para questão 4b**

**4b. Nos dias em que você caminha no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**4c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis :

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para questão 4d.**

**4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**4e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para seção 5.**

**4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

#### SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

**5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?**  
\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?**  
\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## Anexo XII

### Valores de Referência para os lipídios

Valores de referencia dos lipídes para indivíduos >20 anos de idade		
Lípides	Valores	Categoria
CT	<200	Ótimo
	200-239	Limitrofe
	≥240	Alto
LDL-C	<100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limitrofe
	160-189	Alto
	≥190	Muito alto
HDL-C	< 40	Baixo
	>60	Alto
TG	< 150	Ótimo
	150-200	Limitrofe
	201-499	Alto
	≥ 500	Muito alto

Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001



**Anexo XIII****Relatório individual entregue a cada participante do estudo**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU



**Estudo do Programa de Pós-Graduação (Mestrado e Doutorado) em Educação Física da UFPR intitulado “Associações entre Dor, Sono e Perfil Metabólico em mulheres com síndrome da Fibromialgia” sob a responsabilidade do aluno Diogo Homann. O estudo envolveu mulheres pacientes com fibromialgia e mulheres controles saudáveis.**

Os resultados coletados ao longo do segundo semestre do ano de 2010 são apresentados nas páginas seguintes. O pesquisador responsável agradece a participação e colaboração de todas as avaliadas. Sem dúvida, os resultados gerados nesta pesquisa contribuirão para futuras melhoras e avanços nesta área.

No canto inferior da página segue o e-mail para o contato com o pesquisador para esclarecimentos de eventuais dúvidas surgidas. Você pode entrar em contato também com o telefone 3360-4326 (Núcleo de Pesquisa em Qualidade de Vida / NQV) / UFPR, laboratório o qual o pesquisador faz parte.

Obrigado pela colaboração!

Responsável pelo estudo: Prof. Mestrando Diogo Homann / CREF: 015939-G/PR

[diogomann@hotmail.com](mailto:diogomann@hotmail.com) / 3360-4326

Co-ordenadores do estudo: Profa. Dra. Neiva Leite / Prof. Dr. Fernando Mazzilli Louzada

Nome: .....

Data da avaliação: .....

### **Avaliação Antropométrica**

**Peso:** 53,8 kg      **Estatura:** 162,5 cm      **IMC:** 20,37 kg/m<sup>2</sup>

**Valor de Referência para o IMC**  
Normal/Adequado: 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>  
Sobrepeso: 25,0 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>  
Obesidade: Acima de 30 kg/m<sup>2</sup>

**Circunferência da Cintura:** 76 cm

**Circunferência do Quadril:** 91 cm

#### **Valor de Referência para a Circunferência da CINTURA**

Normal/Adequado: Abaixo ou igual a 80 cm

Risco Moderado para doenças cardiovasculares: entre 80 e 87 cm

Risco Alto para doenças cardiovasculares: Acima ou igual a 88 cm

### **Avaliação da Pressão Arterial**

Valores de referência para Pressão Arterial (> 18 anos)

**Pressão Arterial Sistólica:** 100 mm/Hg

**Pressão Arterial Diastólica:** 70 mm/Hg

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limitrofe*	130–139	85–89
Hipertensão estágio 1	140–159	90–99
Hipertensão estágio 2	160–179	100–109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes

**CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL / ABEP**

**Pontuação: 26**

**Classificação Econômica: Classe B2**

**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL**  
**(QUESTIONÁRIO HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE / HAQ)**

**Pontuação: 0,375**

**Valor de Referência para o HAQ**

Dificuldade leve a moderada: 0 a 0,9

Dificuldade moderada a incapacidade grave: 1 a 1,9

Incapacidade grave a muito grave: 2 a 3

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA**  
**(QUESTIONÁRIO FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE / FIQ)**

**Pontuação: 51**

**Valor de Referência para o FIQ**

Impacto negativo na qualidade de vida (leve a moderada): 0 a 50

Impacto negativo na qualidade de vida (moderada a grave): 51 a 70

Impacto negativo na qualidade de vida (grave a muito grave): 71 a 100

**AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DOLOROSA**  
**(ESCALA VISUAL ANALÓGICA / 0-10 CM\*)**

**Número de Pontos dolorosos: 13**

(ao todo são 18 pontos)

**Dor mais fraca sentida na ultima semana que passou: 3,4**

\*(valores variam de 0 a 10)

**Pior dor sentida na ultima semana que passou: 8,1**

\*(valores variam de 0 a 10)

**Dor média sentida na ultima semana que se passou: 5,6**

\*(valores variam de 0 a 10)

OBS: Quanto mais alto o valor dos pontos dolorosos e da pontuação de 0 a 10, maior é a intensidade dolorosa sentida.

**AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO DO ESTRESSE**  
**(ESCALA DE PERCEPÇÃO DE ESTRESSE-10 (EPS-10))**

**Pontuação:** 17 (Valores variam de 0 a 40. Quanto mais alto o valor, maior o nível de estresse)

**AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS**  
**(INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK)**

**Pontuação:** 4 (Valor igual ou maior que 20 indica um possível quadro leve de depressão)  
(Valores variam de 0 a 63. Quanto mais alto o valor, maior é a gravidade relacionada aos sintomas depressivos)  
OBS: Esta avaliação não substitui o diagnóstico médico, apenas dá um indicativo preliminar e

**AVALIAÇÃO DO CRONOTIPO**  
**(QUESTIONÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS MATUTINOS E VESPERTINOS)**

**Pontuação:** 50 Indiferente/Intermediário  
(Pontuação varia de 16 a 86. Pontuação abaixo de 42 caracteriza o indivíduo como vespertino (que dorme tarde e acorda tarde), pontuação entre 42 e 58 caracteriza o indivíduo como intermediário (as vezes dorme e acorda tanto mais cedo quanto mais tarde) e pontuação acima de 58 caracteriza o indivíduo como matutino (que dorme cedo e acorda cedo)

**AVALIAÇÃO DA SONOLÊNCIA DIURNA**  
**(QUESTIONÁRIO EPWORTH SLEEPINESS SCALE)**

**Pontuação:** 10  
(Pontuação varia de 0 a 24. Quanta mais alta, maior é a sonolência diurna. Pontuações acima de 10 já é um indicio de possível identificação de indivíduos com grande possibilidade de sonolência diurna excessiva

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO**  
**(QUESTIONÁRIO PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX)**

**Pontuação:** 3  
(Pontuação varia de 0 a 21. Quanta mais alta, pior é a qualidade de sono. Pontuações acima de 7 já é um indicio de comprometida qualidade do sono.

**GLICOSE: 86 mg/dl**

Material: Plasma

Método: Glicose PAP Liquiform Labtest

Valor de Referência:

Normal: 70 a 99 mg/dl

Glicemia Alterada: 100 a 125 mg/dl

Possível quadro de diabetes: &gt; 126 mg/dl

**COLESTEROL TOTAL: 214 mg/dl**

Material: Soro

Método: Colesterol Liquiform Labtest

Valor de Referência:

Inferior a 200 mg/dl: Desejável

De 200 à 239 mg/dl: Limítrofe

Superior a 240 mg/dl: Alto

**HDL-c: 66 mg/dl**

Material: Soro

Método: HDL LE Labtest

Valor de Referência:

Feminino, desejável: Igual ou &gt; 50 mg/dl

**LDL-c: 120 mg/dl**

Material: Soro

Método: (Direto) LDL Liquiform Labtest

Valor de Referência:

Ótimo: &lt; 100 mg/dl

Desejável: 100 a 129 mg/dl

Limítrofe: 130 a 159 mg/dl

Alto: 160 a 189 mg/dl

Muito Alto: &gt; ou igual a 190 mg/dl

**VLDL-c: 25,2 mg/dl**

Material: Soro

Método: (Indireto) Valor do Triglicerídeos / 5

Valor de Referência:

Desejável: &lt; 40 mg/dl

**TRIGLICERÍDEOS: 126 mg/dl**

Material: Soro

Método: Triglicérides Liquiform Labtest

Valor de Referência:

Desejável: Inferior a 150 mg/dl

Limítrofe: de 150 a 200 mg/dl

Alto: 200 a 499 mg/dl

Muito Alto: Superior a 500 mg/dl

**Grelina Acilada: 225 pg/ml**

Material: Plasma (condicionado)

Método: Enzimaimunoensaio

OBS: Não existem valores diagnósticos de referência para o momento.

**Adiponectina: 3,27 µg/ml**

Material: Plasma

Método: Enzimaimunoensaio

OBS: Não existem valores diagnósticos de referência para o momento.

## **AVALIAÇÃO DO CICLO SONO-VIGILIA (PERÍODO NOTURNO) / ACTIMETRIA**

**Avaliações realizadas em parceria com o Laboratório de Cronobiologia Humana/UFPR**  
**Co-ordenador: Prof. Dr. Fernando Mazzilli Louzada**

O Actimetro (um acelerômetro destinado a avaliar alguns parâmetros relacionados ao sono) não é destinado a diagnosticar ou tratar qualquer condição médica, mas serve com uma ferramenta útil de avaliação preliminar para algum possível problema relacionado ao ciclo sono-vigília. Os participantes deste estudo foram aconselhados a utilizar o aparelho a maior parte possível durante o dia, incluindo a noite, para avaliar alguns parâmetros relacionados ao sono, durante no mínimo 8 dias (7 noites). O princípio deste aparelho leva que em conta que ao longo do dia os indivíduos são mais ativos que durante a noite, e se o nível de atividade ao longo da noite é alto, pode ser um indicio de algum distúrbio relacionado ao sono. Abaixo são apresentados alguns parâmetros relacionados ao sono e o gráfico gerado ao longo da semana de avaliação.

No gráfico, cada linha representa um dia da semana e a parte preta indica o nível de atividade. Note que entre a maioria dos indivíduos, o período de sono se dá entre 21:00 e 9:00 do dia seguinte. A parte destacada ao fundo em cada dia da semana, próximo ao dentro do gráfico, foi o recorte escolhido, indicado por meio do questionário complementar, para avaliar a noite de sono. A média de todos os dias dos parâmetros avaliados é mostrada abaixo:

Horário de Dormir: 00:34

Horário de Acordar: 08:45

Minutos dormidos ao longo da noite: 449

Minutos acordados ao longo da noite: 43

Quanto tempo em média demorou para pegar no sono em minutos: 5

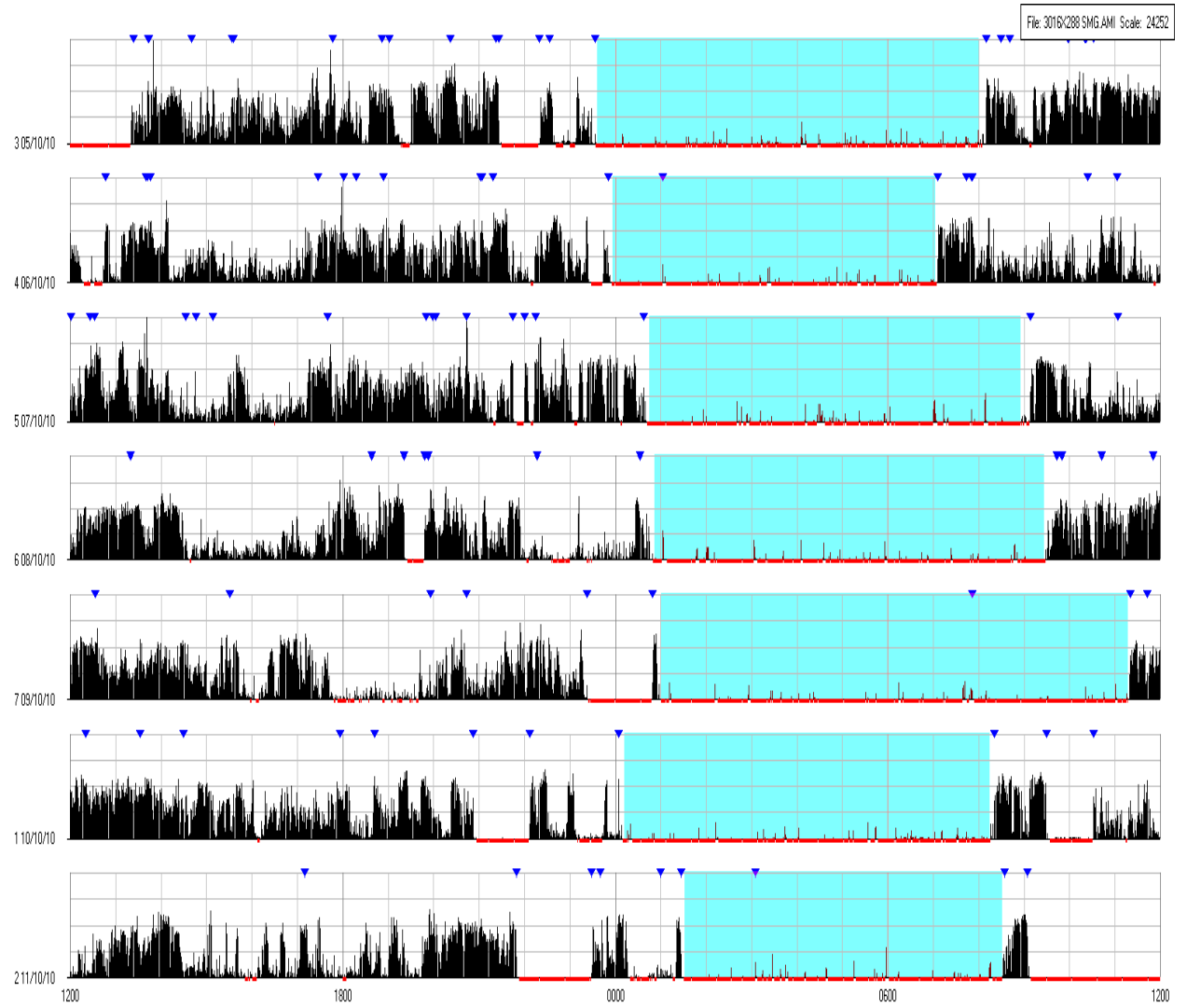
Eficiência do sono: 91,44%

Numero de despertares durante a noite: 20

Média em minutos dos despertares durante a noite: 2,1

Nº de despertares maior que 5 minutos: 2,43

Despertar mais longo durante a noite em minutos: 6,44



**Anexo XIV****Carta de Submissão / Aceite do Artigo Científico**

**Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano - ISSN 1980-0037**

Brazilian Journal of Kinanthropometry and Human Performance

Universidade Federal de Santa Catarina.

Centro de Desportos – NuCIDH – <http://www.periodicos.ufsc.br/index.php/rbcdh/index>

CEP: 88.040-900 – Florianópolis, SC

Tel. (048) 3331.8562 Fax. 3331.8562

E-MAIL: [nucidh@cds.ufsc.br](mailto:nucidh@cds.ufsc.br) [petroski@cds.ufsc.br](mailto:petroski@cds.ufsc.br)

**Florianópolis, 19 de Janeiro de 2011**

**Prezados autores:** Diogo Homann, Suelen Meira Goes, Luciana da Silva Timossi, Neiva Leite

**Artigo:** Avaliação da capacidade funcional em mulheres com fibromialgia: métodos diretos e auto-relatados

**Número:** [15087-46488-4-RV.DOC](#)

É com satisfação que informamos que vosso artigo foi aceito para publicação na **Rev. Bras. Cineantropom. Desempenho Hum.** Tão logo a data de publicação esteja programada, entraremos em contato.

Atenciosamente,



Edio Luiz Petroski (Dr)

Editor RBCDH

Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano

Universidade Federal de Santa Catarina

Centro de Desportos

Campus Universitário – Trindade – Caixa postal 476

CEP – 88040-900 Florianópolis, SC. Brasil

Fone 55 48 3721.6348 Fax. 55 48 3721.8562